

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**ESTUDIO DE UN MODELO DE SEGMENTACIÓN DEL
GROSOR CORNEAL: CAPACIDAD DISCRIMINANTE
ENTRE GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO Y
NORMALIDAD. EFECTO SOBRE LA TONOMETRÍA DE
APLANACIÓN DE GOLDSMANN Y LA TONOMETRÍA DE
CONTORNO DINÁMICO**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Federico Sáenz-Francés San Baldomero

Bajo la dirección de los doctores

Julián García Feijoo

Luis Jáñez Escalada

José María Martínez de la Casa

Madrid, 2012

ESTUDIO DE UN MODELO DE
SEGMENTACIÓN DEL GROSOR CORNEAL:
CAPACIDAD DISCRIMINANTE ENTRE
GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO
ABIERTO Y NORMALIDAD. EFECTO SOBRE
LA TONOMETRÍA DE APLANACIÓN DE
GOLDMANN Y LA TONOMETRÍA DE
CONTORNO DINÁMICO

Federico Sáenz-Francés San Baldomero

ESTUDIO DE UN MODELO DE SEGMENTACIÓN DEL GROSOR
CORNEAL: CAPACIDAD DISCRIMINANTE ENTRE GLAUCOMA
PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO Y NORMALIDAD. EFECTO
SOBRE LA TONOMETRÍA DE APLANACIÓN DE GOLDMANN Y LA
TONOMETRÍA DE CONTORNO DINÁMICO

FEDERICO SÁENZ-FRANCÉS SAN BALDOMERO
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO SAN CARLOS
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID

Tesis Doctoral



ESTUDIO DE UN MODELO DE SEGMENTACIÓN DEL GROSOR CORNEAL:
CAPACIDAD DISCRIMINANTE ENTRE GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO
ABIERTO Y NORMALIDAD. EFECTO SOBRE LA TONOMETRÍA DE
APLANACIÓN DE GOLDMANN Y LA TONOMETRÍA DE CONTORNO
DINÁMICO

Federico Sáenz-Francés San Baldomero. Madrid, abril de 2012.

Tesis Doctoral.

Directores: Prof. D. Julián García Feijoo.

Catedrático de Oftalmología.

Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo.

Universidad Complutense. Madrid. España.

Prof. D. Luis Jañez Escalada.

Catedrático de Psicología Matemática.

Instituto de Tecnología del Conocimiento.

Universidad Complutense. Madrid. España.

Prof. D. José María Martínez de la Casa.

Profesor Titular de Oftalmología.

Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo.

Universidad Complutense. Madrid. España.

ÍNDICE

-Agradecimientos	iv
-Resumen y principales hallazgos	1
-Publicaciones científicas derivadas de este trabajo	5
-Presentaciones en congresos	6
-Justificación e hipótesis de trabajo	10
-Objetivos	13
-Introducción	14
-Generalidades del glaucoma	14
-Historia	14
-Nosología	15
-Epidemiología	16
-Genética	17
-Dinámica del humor acuoso	18
-Presión intraocular	19
-Generalidades sobre tonometría	20
-Evaluación clínica	21
-Tonometría de aplanación y de contorno dinámico	22
-Tonometría de aplanación de Goldmann	22
-Tonometría de contorno dinámico o de Pascal	26
-La córnea	31
-Anatomía, histología y fisiología	31
-Importancia de la córnea en el glaucoma	32
-Determinación del grosor corneal central	32

-El pentacám	33
-El principio de Scheimpflug	33
-El pentacám	34
-Material y métodos	38
-Población objetivo; criterios de inclusión-exclusión	38
-Generación de las variables del estudio	40
-Recogida y depuración de los datos	44
-Descripción de las variables del estudio	45
-Acuerdo y diferencias entre la TAG y la TCD	45
-Análisis de la influencia de las características corneales sobre la TAG y la TCD	46
-Comparación de las variables corneales entre sujetos sanos y pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto	52
-Resultados	55
-Generación de las variables corneales	55
-Tamaño muestral	59
-Depuración de datos	59
-Unidades de medida	60
-Estadística descriptiva de las variables del estudio	61
-Acuerdo entre la TCD y la TAG	72
-Análisis del efecto de las variables corneales en la PIO determinada mediante TCD y TAG: modelos de regresión lineal	75
-Comparación de las variables corneales entre casos y controles	86
-Discusión	93

-Conclusiones	106
-Bibliografía	107
-Anexo I: glosario de abreviaturas	132
-Anexo II: datos técnicos de los instrumentos y productos empleados en este estudio	133
-Anexo III: documento de aprobación del comité de ética del Hospital Clínico Universitario San Carlos del protocolo de actuación del estudio	134
-Anexo IV: publicaciones científicas derivadas de este trabajo	135

Agradecimientos

*Traulich und Treu
ist's nur in der Tiefe:
falsch und feig
ist, was dort oben sich freut!*

En el otoño de 2006, pocos meses después de haber terminado mi formación como oftalmólogo en el Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid, pedí al Prof. García Feijoo un tema para mi tesis doctoral. Cinco años han pasado desde entonces hasta la conclusión de este trabajo y ha sido en los últimos meses, según finalizaba la redacción del mismo, cuando se me ha ido presentando el dilema de cómo elaborar estos agradecimientos.

Objetivamente, si bien es sin duda el trabajo de mayor envergadura que he acometido, su magnitud, tanto en su extensión como en su contenido, bien pueden parecer pequeños, especialmente si se tiene en cuenta el tiempo que ha llevado su elaboración. Sin embargo, la práctica totalidad de este trabajo ha sido realizado en mi tiempo libre, incluidos la recolección de los datos (algo en lo que he recibido ayuda de algunas personas a las que me referiré luego); así, a lo largo de estos años y a la par que me dedicaba a la elaboración de esta tesis, he desarrollado una, me atrevería a decir, no desdeñable actividad asistencial, tanto clínica como quirúrgica. Es por esto, junto con la enseñanza que he recibido siempre en mi casa de ser agradecido y pese a que unos agradecimientos extensos en un trabajo de estas dimensiones pudieran parecer pretenciosos, que me voy a tomar la libertad de extenderme en los mismos; así, parafraseando a Bécquer, “sea de ello lo que quiera, ahí va, como el caballo de copas”.

En primer lugar, expresar mi más sincero agradecimiento al Prof. García Feijoo; el Prof. García Feijoo fue quien me proporcionó el tema de esta tesis y quien, certeramente, la ha orientado y corregido a lo largo de su elaboración. Pero sin duda, mi gratitud al Prof. García Feijoo trasciende la

Federico Sáenz-Francés San Baldomero

elaboración de este trabajo; a él le debo haber contado conmigo para formar parte de la Sección de Glaucoma del Hospital Clínico y, más aun, tanto a él como al Prof. García Sánchez les debemos los oftalmólogos del Clínico, trabajar en un marco en el que se promueve, potencia y valora la investigación científica, de lo cual, este opúsculo no es más que una muestra. En la misma línea, mi afectuoso agradecimiento al Prof. García Sánchez; como ya tuve ocasión de decir en público en mi despedida como residente del Clínico, le debemos a D. Julián, haber formado un departamento marcado por la excelencia no sólo asistencial sino, además, científica; así, a lo largo de mis años de trabajo en el Clínico, primero como residente y ahora como especialista, he podido percibir la hábil dirección de D. Julián, que, como sólo saben hacer las personas inteligentes, obra sin estridencias; vaya pues para él mi sentido agradecimiento, además de por lo anterior, por haberme considerado para formar parte de su equipo.

Este trabajo no hubiera pasado de una mera anécdota de no ser por la inestimable ayuda del Prof. Jáñez del Instituto de Tecnología del Conocimiento de la Universidad Complutense; en un momento crucial de la elaboración de esta tesis, el análisis de los mapas paquimétricos del Pentacam, por vericuetos, digamos que curiosos, puede contactar con el Prof. Jáñez quien resolvió de manera genial lo que, no sólo para mí, sino para otras muchas personas a las que consulté en aquellos momentos difíciles, constituía un verdadero nudo gordiano. No sólo esto, me resulta difícil expresar aquí mi gratitud a D. Luis, además de por lo anterior, por su extraordinaria amabilidad, por sus ánimos y por transmitirme con su actitud, en momentos de franco desaliento, que, de una manera u otra, los problemas que se nos fueran planteando, por abigarrados que fuesen, tendrían solución.

A lo largo de mi formación como residente y a lo largo de mis años de ejercicio en la Sección de Glaucoma del Clínico, he tenido la suerte de contar, no sólo con la inestimable ayuda, sino además con el extraordinario ejemplo del Prof. Martínez de la Casa, oftalmólogo e investigador excepcional quien, sin duda, es para mí un referente a seguir. Vaya para él mi sincera gratitud.

Especial mención merece aquí el Prof. Benítez del Castillo, a quién, sin duda, debo mis inicios en la investigación científica; agradecerle encarecidamente su generosidad por haberme confiado algunos de sus trabajos y no menos su apoyo y afecto en todo momento.

Expresar, llegados a este punto, mi gratitud a aquellas compañeras del hospital que me han ayudado en la recolección de los datos de este trabajo. La primera fue Neus Díez Bienvenido con quién presenté el primer póster de este trabajo en ARVO. También conté con la ayuda de mi amiga Rocío

Federico Sáenz-Francés San Baldomero

García Catalán con quien pude elaborar un artículo para los Archivos de la SEO. Mi queridísima María Jerez, amiga de verás excepcional, recolectó desinteresadamente parte de los datos de esta tesis durante el verano de 2008; sin duda, mis agradecimientos y afecto a María, van mucho más allá de la elaboración de este trabajo ya que, además del extraordinario privilegio de su amistad, María me ha ayudado en momentos decisivos de estos años; vaya pues para ella mi cariñoso recuerdo, con la seguridad, conociéndole, de que hará una fulgurante andadura no sólo profesional sino, además, personal. En el último año, he contado también con la ayuda de Elisa González Pástor y M^a Ángeles Sierra quienes me han ayudado a recopilar datos que no estimé en un principio y que se han revelado muy interesantes. Mención muy especial aquí merece mi queridísima amiga Lara Borrego Sanz, sin cuyo denodado esfuerzo en el árido procesamiento de los datos del Pentacám, este trabajo no hubiera podido realizarse; más aun, mi cariñoso agradecimiento a Lara por hacerme, con su amistad, la vida más agradable y este trabajo, una estimulante aventura.

No puedo olvidar a mis demás compañeras de la Sección de Glaucoma, las doctoras Dory Méndez y Ana Fernández Vidal, con quienes comparto trabajo y cuya ayuda en mis inicios como adjunto ha sido inestimable. Tampoco me olvido del personal no médico de la Sección, las buenas Mayte, Teresa y M^a Luisa, a quienes quiero agradecer, no sólo su ayuda en el trabajo, sino el afecto con que siempre me han tratado.

Decía Jorge Manrique en sus coplas “cómo, a nuestro parecer, cualquier tiempo pasado fue mejor” hecho que tiene el problema de ser cierto en ocasiones; así, si citaba antes a la Dra. Fernández Vidal como compañera de Sección de Glaucoma, quiero hacerlo también como residente mayor mía; a Ana, junto a Sol Aguilar, Teresa Martín, Eva Vico, Juan Reche, Juan Antonio Troyano, Aurora Quereda y Elena Martín Giral, mis residentes mayores, a mi juicio pertenecientes a generaciones en las que las cosas se hacían “con otro estilo”, les debo, no sólo haberme enseñado medicina sino, sobretodo, haberme enseñado a “saber estar”, a ser riguroso, en el trabajo y en la investigación, cosas que me han sido de enorme valor en la elaboración de este trabajo.

No quiero dejar de citar aquí a mis demás compañeros del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico por su apoyo; sí me gustaría, tener unas palabras concretas para alguno de ellos: a mi amigo Ricardo Cuiña por aguantarme en los momentos difíciles y por su inestimable ayuda en mi formación quirúrgica al final de mi residencia; a mi querida Consuelo López Abad por su continua e ilimitada capacidad para enseñarme, ayudarme y sacarme de líos de todo tipo, siempre con una sonrisa;

Federico Sáenz-Francés San Baldomero

también recordar al bueno de Javier G^a Gil de Bernabé. No podría olvidar tampoco al personal de quirófano de mi Servicio, amigas como Chelo, Amelia, Patricia, Hortensia, M^a Ángeles, Isabel, las Susanas, Carmen, Paloma, Alicia, Alberto, Cecilio, etc, etc, etc, han contribuido con su amabilidad a hacer mi vida más agradable. También, mi afectuoso recuerdo al Dr. Nieva, por tantos momentos divertidísimos vividos en el quirófano, y a la buena de Presen Guillén por su cariñoso apoyo en todo momento.

En el apartado dedicado a los amigos, mención especial merecen mis queridos coRs: Cristina Calvo, Ignacio Cerván y Enrique Santos; compañeros de tantas aventuras, gracias a ellos la llegada desde Bilbao a Madrid, para hacer la residencia, me fue tremendamente fácil y, más aun, sólo por haberlos encontrado como amigos, ya fue un acierto quemar mis naves y establecerme en Madrid; con ellos, me he reído hasta la lágrima y ellos, como nadie, me han animado y ayudado en los, no pocos, momentos difíciles de la residencia, del trabajo, de esta tesis y de la vida en general. Otros buenos amigos de Madrid de los que no puedo olvidarme son Marisa Sánchez Pulgarín, Laura Morales, Ana Escalada, Marta Bermúdez, Cristina Jerez, Sara Elena García Vidal, Jesús Fraile Maya, Omar Rayward y Javier Pesini. Recordar aquí, de los tiempos de la carrera, a mi querida amiga Ainara Valbuena y a mis queridas amigas las enfermeras del Quirófano de Urgencias del Hospital de Cruces por todo lo que me enseñaron y por el cariño con que me acogieron siendo yo un pequeño estudiante de medicina: Carmen Parra, Maries, Begoña, Pilar.... De los tiempos del colegio Gaztelueta, recordar muy especialmente, a mi queridísimo amigo David Bombín; con David, como sucede con los amigos de verdad, puedo estar un año sin hablar y al volver a hacerlo parece que no ha pasado ni un día; de personalidad bien distinta a la mía, el carácter tranquilo, mesurado y racional de mi querido amigo David ha sido siempre un magnífico contrapunto a mi tendencia al agobio. Especial mención merece aquí el Prof. Gooding de la Universidad de Edimburgo; el profesor Gooding, verdadero mentor de mi hermano Emilio, se ha interesado por este trabajo desde sus inicios y me ha honrado, en más de una ocasión, con una inmerecida confianza en mi ciencia médica; contar con el afecto de una persona tan extraordinaria, de las que quedan pocas, ha sido y es un verdadero privilegio.

A lo largo de mi vida he tenido la fortuna de haberme encontrado con personas excepcionales que de una manera u otra me han ayudado y han influido poderosamente en mi persona; sin duda, una de ellas es el Prof. Rafael Simón, quien me enseñó anatomía patológica en 3º de medicina. Al profesor Simón, verdadero médico humanista y ejemplo de integridad personal en condiciones sobremana

Federico Sáenz-Francés San Baldomero

adversas, le debo haberme orientado desinteresadamente durante el resto de mi carrera así como haber sido la primera persona en dirigirme hacia la oftalmología; de nuestras charlas, que bien trascendían el ámbito de la medicina para versar sobre literatura, política, etimología, etc, guardo un recuerdo imborrable. Otra figura que ha marcado una impronta indeleble en mi persona es la de D. Antonio Osuna, mi profesor de matemáticas de finales de la EGB; de personalidad extraordinaria y electrizante, es a D. Antonio a quien, sin duda, debo haberme convertido en un estudiante serio, además de haberme inculcado una gran afición a las otrora temidas matemáticas; vaya para él mi cariñoso y agradecido recuerdo.

Desde que, a partir del 7º curso de la EGB, me he dedicado a estudiar de forma seria, he tenido que compensar mi gran dificultad para concentrarme a base de horas de estudio. Creo que de no haber tenido la compañía de la música a lo largo de ese tiempo de estudio, no hubiera sido si quiera capaz de terminar el bachillerato; ignoro si los agradecimientos llegarán al otro lado de la Estigia pero, sin lugar a dudas, es obligado que recuerde aquí a tantos compositores y autores que no sólo han hecho llevadero e incluso agradable el tiempo pasado frente a los libros, sino que además han influido poderosísimamente en mi vida: Richard Wagner y Ludwig Van Beethoven son los más señeros de una larga lista. En este mismo sentido, quiero recordar aquí a mi queridísimo amigo Luis Rodríguez Imaz; amigo no sólo mío sino de mi familia, Luis, una suerte de Johannes Kreisler, ha sido la persona que me ha conducido a lo largo del apasionante mundo de la música; desde los primeros casetes que él me grabó (La Flauta Mágica, Los Esclavos Felices, El Cazador Furtivo y la Fantasía para Piano Coro y Orquesta de Beethoven.... ¡Ahí es nada!), las extraordinarias tardes en su tienda de la calle Dr. Múgica siendo yo un crío, los primeros CDs, nuestras charlas y no pocas carcajadas.... Vaya también para él y para la buena de Cristina Ruiz mi cariñoso recuerdo.

De dos personas me considero absolutamente deudor, o mejor dicho, todo lo positivo que yo haga es completamente deudor suyo; son mi queridísima tía abuela María Teresa y mi queridísima abuela María Luisa; personalidades bien distintas, ninguna podrá, por desgracia, o más bien, por un hecho biológico insoslayable, ver terminado este trabajo, si bien, la última siguió con atención sus inicios; a la tía Tere, mujer inteligente y culta, pero a su vez ejemplo de sencillez y generosidad, le debemos mi hermano y yo, no sólo habernos inculcado la inquietud por la cultura en medio de tantos juegos inolvidables, sino haber sido un verdadero referente vital; siendo yo su nieto mayor, a mi queridísima abuela María Luisa me ha unido siempre una especial afinidad y entendimiento; verdadero

Federico Sáenz-Francés San Baldomero

ejemplo de lo que para mi significan dignidad y el orgullo, en el sentido más positivo de estas palabras, nuestros ratos juntos forman parte de mis mejores recuerdos.

No puedo olvidar aquí a mis abuelos Narciso y Federico quienes, igual que las anteriores, tampoco verán concluido este trabajo; en los inicios del mismo, tuve ocasión, durante una Semana Santa inolvidable, de acompañar a mi querido abuelo Narciso en las postrimerías de la enfermedad que acabó con su vida; a él, agradecerle su continuo interés por mi carrera y por su ejemplo de responsabilidad en el trabajo. Junto con mi abuela María Luisa, con mi querido abuelo Federico he pasado, en su casa de Duquesa de la Victoria, algunos de los mejores momentos de mi vida: después de cenar, conversaciones hasta bien entrada la madrugada, muchas veces acompañadas de buena música, que en el caso del abuelo Federico, era siempre italiana. Profunda alegría me produce que mi querida abuela Isabel sí vaya a ser testigo del final de este trabajo, hecho que me complace especialmente, después del continuo interés que ha mostrado por el mismo así como a toda mi andadura profesional; vaya también para ella mi cariñoso recuerdo y mi agradecimiento, además de por lo anterior, por su continua confianza en mis conocimientos médicos, hecho no sé si merecido, pero desde luego sí extraordinariamente confortante.

No puedo, en modo alguno, olvidarme de mi padrino, mi tío abuelo Guillermo; aunque conservo muy pocos recuerdos de él ya que murió siendo yo muy niño, no he olvidado el cariño que me profesaba y por ello, quiero dedicarle aquí mi afectuoso recuerdo. También merecen aquí especial y cariñosa mención mi tía María y mi primo, el joven Fermín, a quienes quiero agradecer su afecto así como tantos buenos momentos vividos juntos.

Mi queridísimo hermano Emilio es, sin duda alguna, protagonista de estos agradecimientos. Salvedad hecha del año y dos meses que le llevo y de alguna estancia que ha hecho en Edimburgo, con Emilio he compartido la práctica totalidad de mi vida; primero, inseparable compañero de juegos, después compañero de estudios, de vacaciones.... También, verdadero acicate intelectual al haberse revelado como un auténtico fenómeno en su campo –la Historia-, probablemente Emilio no se haga cuenta de hasta que punto estimulantes y deliciosas son para mí nuestras charlas sobre su materia, que además constituye un contrapunto ideal a la mía. Más aun, Emilio como nadie ha padecido en primera persona mis malos humores, no pocas rarezas y demás acrimonias, sin olvidar, el haber sido blanco de mis continuas bromas; pedirle perdón por las primeras y confiar que con las últimas, se haya divertido tanto como lo he hecho yo. Seguirá siendo un privilegio continuar compartiendo nuestras vivencias en

Federico Sáenz-Francés San Baldomero

“nuestras habitaciones” ya sean estas de Cristóbal Colón, de Julián Romea o incluso de Baker Street si fuera menester.

Por último, pero nunca más cierto que no por ello menos importante, recordar a mis queridísimos padres, Lili y Federico. De personalidades contrapuestas, o si se me permite, de personalidades complementariamente contrapuestas, a mis queridos padres debo mi mejor tesoro, la educación que me han dado y de la cual me siento orgulloso. Mi queridísima Madre, cuya personalidad compleja no hace sino esconder una extraordinaria sensibilidad y una bondad inconmensurable, cualidades que no siempre le hacen fácil la vida, ha estado pendiente cada segundo de la elaboración de mi tesis, como está pendiente, con infinito cariño, de cada segundo de mi vida; me alegra profundamente que, por fin, vaya a verla concluida, sea cual sea su resultado. En cierta ocasión, durante una sobremesa en nuestra casa de la calle Ondategui, estando yo todavía en el bachillerato, mi queridísimo padre nos dijo que le hubiese gustado ser el mejor en algo en la vida; en lo que a mi respecta, tal aspiración está conseguida en lo que a padre se refiere; pendiente en todo momento de la andadura personal, académica y profesional de mi hermano y de mi mismo, además de esto, cuando pienso en él, de entre tantos intereses y pasiones comunes, no puedo sino destacar, de todos ellos, la mar y recordar nuestras aventuras náuticas: desde la primera vuelta a la isla de San Nicolás en un bote de remo, el Jone, contando yo no mucho más de 3 años, pasando por las aventuras en el Mendeja I, en el que nuestro padre, mi hermano y yo –dos críos- nos hacíamos a la mar, eso sí, sin radio, móvil o cosa que se le parezca, el Mendeja II, el Gloria I, hasta llegar al actual Gloria II, con el que ya hasta nos damos importancia, eso sí, ya con radio y hasta salvavidas –aunque vayan siempre bien guardados en el tambucho- ¡Ahí es nada! Y la aventura continúa...

Concluyo pidiendo perdón a aquellas personas que mi frágil memoria, inmerecidamente, haya podido olvidar y deseando para los arriba citados así como para mi mismo que, como diría cierto amigo mío, nos sea a todos Freia propicia.

Federico Sáenz-Francés San Baldomero.

Madrid, 1 de abril de 2011.

RESUMEN Y PRINCIPALES HALLAZGOS

Introducción: la importancia del grosor corneal en el ámbito del glaucoma ha sido puesta de manifiesto en diversos estudios, presentando esta una doble vertiente: por un lado se trata de un factor de confusión al alterar las medidas de la PIO de los principales tonómetros, incluido el que es, a día de hoy, el patrón de referencia, el TAG;¹⁻⁴⁰ por otro lado, es un factor de riesgo independiente tanto para el desarrollo como para la progresión del glaucoma.¹⁻⁴⁰ No obstante lo anterior, la mayoría de los estudios sobre el particular, se centran sólo en el GCC sin considerar el conjunto de la córnea.¹⁻¹⁵

Objetivos: el objetivo principal de este trabajo es segmentar la cornea en una región circular central y regiones anulares excéntricas a la anterior para determinar:

1º La influencia sobre la TAG y la TCD de la potencia queratométrica de los ejes mayor y menor de la córnea, la orientación del eje menor de la córnea, el GCC determinado mediante paquimetría ultrasónica, el grosor medio de toda la córnea, el grosor medio de las regiones generadas en la segmentación, en una muestra de sujetos sanos (a fin de evitar el efecto espurio de tratamientos, etc, sobre los resultados).

2º Las diferencias existentes entre voluntarios sanos y pacientes afectados de GPAA en los grosores medios de las zonas generadas en la segmentación corneal.

Material y métodos: la muestra del estudio consistió en un grupo de pacientes afectados de GPAA y otro de voluntarios sanos (casos y controles respectivamente).

La segmentación de la cornea se realizó a partir de los mapas paquimétricos del Pentacam. Se decidió que el modelo de segmentación corneal habría de consistir en un círculo central -con centro en el vértice o apex corneal- y sendos anillos excéntricos a

dicho círculo hasta alcanzarse el limbo; así, restaba definir la anchura o diámetro de los antedichos segmentos o zonas (círculo y anillos); en primer lugar, para ponderar el peso de cada segmento, se decidió que todos tuvieran el mismo diámetro; establecido esto, para establecer la magnitud del diámetro se consideró que, dado que el grosor medio de los diferentes segmentos y el del conjunto de la cornea se determinaron para estudiar su propio efecto en la TAG y TCD -y esto habría de hacerse a través de un modelo de regresión lineal multivariante en el cual el grosor medio de los segmentos, el del conjunto de la córnea, el GCC, las potencias queratométricas y la orientación del eje menor actuarían como variables predictoras de la PIO (respectivamente determinada mediante TAG y TCD en sendos modelos de regresión)- un criterio para establecer dicho diámetro, sería elegir el mayor posible que produzca un nivel de colinealidad aceptable en los modelos de regresión.

Determinada la magnitud del diámetro de los segmentos, para dar respuesta al 1º objetivo, se construyeron, sólo para el grupo de voluntarios sanos, los dos modelos de regresión multivariante antedichos, siendo en uno la variable dependiente la TAG y en el otro la TCD, pero en los dos, las variables predictoras son las mismas: potencias queratométricas de los ejes mayor y menor, orientación del eje menor (categorizada según se sitúe entre 0º-30º, 30º-60º, 60º-90º, 90º-120º, 120º-150º y 150º-180º), GCC determinado mediante PU, grosor medio de toda la cornea, grosor medio del círculo central de centro apical, grosores medios de los anillos excéntricos al círculo central.

Para dar respuesta al segundo objetivo, se construyó un modelo de regresión logística multivariante en el cual la variable dependiente era pertenecer al grupo de GPAA (casos) o al de voluntarios sanos (controles) y las independientes o predictoras, las mismas que en los modelos de regresión lineal antes descritos.

Resultados: A fin de determinar el diámetro de los segmentos o regiones, se estudiaron la tolerancia y el factor de incremento de la variancia de los dos modelos de regresión lineal construidos para establecer la influencia de las variables en la TAG y TCD respectivamente a fin de elegir el grosor máximo que no supusiera fenómenos de colinealidad: encontró que un diámetro de 1 mm ofrecía el mejor rendimiento entre tamaño y ausencia de colinealidad.

De esta manera la cornea quedaba segmentada en seis regiones centradas en el ápex corneal: una región circular de 1 mm de diámetro (zona I) y cinco anillos concéntricos de 1 mm de anchura (zonas II a VI). No obstante, al haberse hecho el centrado en el ápex corneal y no coincidir este con el centro geométrico, sólo las zonas I, II, III y IV son regulares mientras que el anillo correspondiente a la zona V, sólo tiene anchura completa (1 mm) en temporal mientras que aparece reducido en nasal y la zona VI ni siquiera tiene forma anular sino de creciente en la zona temporal.

Se incluyeron 130 casos y 126 controles en el estudio; mediante aleatorización se decidió estudiar los ojos izquierdos.

Los análisis de regresión lineal multivariante diseñados para dar respuesta al 1º objetivo revelaron que la TAG estaba veía condicionadas sus medidas por el GCC ($B=0,041$; CI al 95%: 0,079-0,331) y por el grosor medio de la zona II ($B=-0,042$; CI 95%: -0,009- -0,383) mientras que la TCD sólo estaba influida por el grosor medio de la zona II ($B=-0,218$; CI95%: -0,031- -2,871).

El modelo de regresión logística creado para contestar al 2º objetivo, puso de manifiesto que el grosor medio de la cornea y el de las zonas IV y VI poseen capacidad discriminante entre casos y controles; este modelo presenta una sensibilidad del 67,7% y una especificidad del 63,5% siendo el AUC de la curva ROC de 0,711 (CI 95%: 0,622-0,801). La capacidad contribución de cada variable al modelo fue una OR de 0,91

(CI 95%: 0,85-0,97) para el grosor medio de la córnea, una OR de 1,09 (CI 95%: 1,03-1,15) para el grosor medio de la zona IV y una OR de 1,05 (CI 95%: 1,01-1,08) para el grosor medio de la zona VI.

Principales hallazgos:

1º: Además de por el GCC, las medidas de la TAG están influenciadas por el grosor medio de la zona II pero en un sentido inverso ya que, mientras que a mayor GCC, se tiende a sobreestimar la PIO, un mayor grosor en la zona II tiende a producir su subestimación.

2º: la TCD es independiente de todos los parámetros considerados a excepción del grosor medio de la zona II que produce un efecto similar en este sistema de tonometría que en la TAG, esto es, a mayor grosor de la zona II se tiende a la subestimación de la PIO.

3º: el grosor medio de la cornea y el grosor medio de las zona IV y VI tiene capacidad discriminante entre pacientes afectados de GPAA y controles sanos. Sin embargo el sentido de esta capacidad no es homogéneo para cada variable ya que a mayor grosor medio total es más probable estar sano mientras que a mayor grosor medio en las zonas IV y VI es más probable padecer GPAA.

En resumen, el modelo de segmentación corneal propuesto se revela como útil para estudiar su efecto en las medidas de la TAG y TCD y para comparar a controles sanos y pacientes afectados de GPAA.

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS Y PRESENTACIONES DERIVADAS DE ESTE TRABAJO¹

A continuación aparecen listadas por orden cronológico las publicaciones y presentaciones en simposios y congresos de ámbito científico que se han derivado de este trabajo.

α.-PUBLICACIONES:

1.-Sáenz-Francés F, García-Feijoo J, Jañez L, Borrego-Sanz L, Martínez-de-la-Casa JM, Fernández-Vidal A, Méndez-Hernández C, Santos-Bueso E, Reche-Frutos J, García-Sánchez J. Comparing corneal variables in healthy subjects and patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 3683-3688.

2.-Sáenz-Francés F, García-Catalán R, Jerez-Fidalgo M, Fernández-Vidal A, Martínez-de-la-Casa JM, Méndez-Hernández C, Santos-Bueso E, Reche-Frutos J, García-Sánchez J, García-Feijoo J. Comparison of Goldmann applanation and dynamic contour tonometry measurements: effects of corneal morphometry. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2011; 86: 287-291.

3.-Saenz-Frances F, Gonzalez-Pastor E, Borrego-Sanz L, Jerez-Fidalgo M, Martinez-de-la-Casa J, Mendez-Hernandez C, Santos-Bueso E, Fernandez-Vidal A, Garcia-Sanchez J, Garcia-Feijoo J. Comparing central corneal thickness measured using ultrasound

¹ Vease anexo IV.

pachymetry and the Pentacam in healthy subjects and patients with primary open-angle glaucoma. *J Fr Ophtalmol* 2012. [Epub ahead of print].

4.-Sáenz-Francés F, Jañez L, Borrego-Sanz L, Martínez-de-la-Casa JM, Jerez-Fidalgo M, García-Sánchez J, García-Feijoo J. Effect of corneal morphometry on dynamic contour and Goldmann applanation tonometry. *J Glaucoma* 2012. In press.

β.-PRESENTACIONES EN CONGRESOS.

1.-Saenz-Francés F, Martínez-de-la-Casa JM, Méndez-Hernández C, Fernández-Vidal A, Díez-Bienvenido N, García-Sánchez J, García-Feijoo J. Correlating differences in Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry readings with corneal morphometry in healthy subjects. European Glaucoma Society Quadriennial Meeting. Berlín Alemania, del 1 al 6 de junio de 2008.

2.-Jerez Fidalgo M, Sáenz-Francés San Baldomero F, Martínez de la Casa JM, Méndez Hernández CD, Fernández Vidal AM, Jiménez Santos M, García Sánchez J, García Feijoo J. Concordancia entre la tonometría de aplanación de Goldmann y la tonometría de contorno dinámico y su relación con las características morfométricas de la córnea. 4º Congreso de la Sociedad Española de Glaucoma. Barcelona, del 5 al 7 de marzo de 2009.

3.-García Catalán R, Sáenz-Francés San Baldomero F, Martínez de la Casa JM, Fernández Vidal A, Méndez Hernández C, Jerez Fidalgo M, Jiménez Santos M, García

Sánchez J, García Feijoo J. Concordancia entre el grosor corneal central medido mediante paquimetría ultrasónica y Pentacám®. 4º Congreso de la Sociedad Española de Glaucoma. Barcelona, del 5 al 7 de marzo de 2009.

4.-Muñoz Hernández AM, Sáenz-Francés San Baldomero F, Méndez Hernández C, Fernández Vidal AM, Martínez de la Casa JM, García Feijoo J. Concordancia entre la tonometría de aplanación de Goldmann y la tonometría de contorno dinámico y su relación con las características morfométricas de la córnea. 1º Congreso de la Asociación Española de Tecnología y Cirugía de Implantes, Refractiva y Cornea (ASETCIRC). Madrid, 29 y 30 de enero de 2010.

5.-Sáenz-Francés San Baldomero F, García Feijoo J, Martínez de la Casa JM, Méndez Hernández C, Fernández Vidal A, García Sánchez J. Concordancia entre el grosor corneal central medido mediante paquimetría ultrasónica y los grosores central y mínimo determinados mediante Pentacám. 1º Congreso de la Asociación Española de Tecnología y Cirugía de Implantes, Refractiva y Cornea (ASETCIRC). Madrid, 29 y 30 de enero de 2010.

6.-García-Catalán MR, Sáenz-Francés San Baldomero F, Méndez Hernández CD, Fernández Vidal A, Martínez de la Casa JM, Santos Bueso E, Escalada Ferrándiz A, García Sánchez J, García Feijoo J. Comparación de las características corneales entre sujetos normales y pacientes diagnosticados de glaucoma primario de ángulo abierto. 5º Congreso de la Sociedad Española de Glaucoma. Algeciras, del 11 al 13 de marzo de 2010.

7.-Sáenz-Francés F, Méndez-Hernández C, Martínez-de-la-Casa JM, Fernández-Vidal AM, Escalada-Ferrándiz A, Santos-Bueso E, Fraile Maya J, García-Sánchez J, García Feijoo J. Agreement between central corneal thickness measured by ultrasound pachymetry and minimal and central thicknesses determined using the Pentacam®. Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting. Fort Lauderdale USA, del 2 al 6 de mayo de 2010.

8.-Saenz-Frances F, Fernandez Vidal AM, Borrego L, Santos Bueso E, Mendez Hernandez C, Martinez de la Casa JM, Garcia Sanchez J, Garcia Feijoo J. Morphometric characteristics of the cornea in patients with chronic simple glaucoma and healthy subjects. 9th Congress of the European Glaucoma Society. Madrid, del 12 al 17 de septiembre de 2010.

9.-Borrego L, Saénz-Francés F, Fernández Vidal AM, Méndez Hernández CD, Martínez de la Casa JM, Santos Bueso E, García Sánchez J, García Feijóo J. Agreement between central corneal thickness measured by ultrasound pachymetry and minimal and central thicknesses determined using the Pentacam. 9th Congress of the European Glaucoma Society. Madrid, del 12 al 17 de septiembre de 2010.

10.-Sáenz-Francés San Baldomero F, Borrego Sanz L, Martínez de la Casa JM, Fernández Vidal A, Santos Bueso E, Méndez Hernández CD, García Feijoo J, García Sánchez J. Comparación del efecto del grosor corneal central determinado mediante paquimetría ultrasónica y Pentacam en la tonometría de aplanación de Goldmann y en la tonometría de contorno dinámico. 6º Congreso de la Sociedad Española de Glaucoma. Madrid, del 17 al 19 de marzo de 2011.

11.-Sáenz-Francés F, Borrego-Sanz L, Martínez-de-la-Casa JM, Fernández-Vidal AM, Santos-Bueso E, Méndez-Hernández CD, García-Sánchez J, García-Feijoo J. Central corneal thickness measured by ultrasound pachymetry or Pentacam as a predictor of primary open-angle glaucoma. Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting. Fort Lauderdale USA, del 1 al 5 de mayo de 2011.

12.-Borrego-Sanz L, Sáenz-Francés-San-Balamero F, Santos-Bueso E, Martínez-de-la-Casa, JM, Fernández-Vidal A, Méndez-Hernández C, García-Sánchez J, García-Feijoo J. Comparison of the effect of central corneal thickness determined by ultrasound pachymetry and by Pentacam on Goldmann applanation tonometry and on dynamic contour tonometry. World Glaucoma Congress. Paris France, del 28 de junio al 2 de julio de 2011.

13.-Sáenz-Francés F, Borrego-Sanz L, Santos-Bueso E, Martínez-de-la-Casa JM, Fernández-Vidal A, Méndez-Hernández C, García-Sánchez J, García-Feijoo J. Central corneal thickness measured by ultrasound pachymetry or Pentacam as a predictor of primary open-angle glaucoma. World Glaucoma Congress. Paris France, del 28 de junio al 2 de julio de 2011.

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO

A.-JUSTIFICACIÓN.

La importancia del grosor corneal en el ámbito del glaucoma ha sido puesta de manifiesto en múltiples estudios; este hecho tiene dos vertientes fundamentales: el papel del grosor corneal como factor de confusión de los sistemas de tonometría ocular (hecho especialmente relevante en tanto a que influye la tonometría de aplanación de Goldmann –patrón de referencia o *gold standard*- en el momento actual) y el ser el grosor corneal un demostrado factor de riesgo independiente tanto en el desarrollo como en la progresión del glaucoma.¹⁻⁴⁰

La dependencia de la TAG del grosor corneal ha determinado, en los últimos años, el desarrollo de múltiples nuevos sistemas de tonometría que, pretenden, entre otras cosas, superar este condicionamiento; entre estos sistemas destacan el analizador de respuesta ocular,⁴¹ el tonómetro de rebote⁷ y el tonómetro de contorno dinámico o tonómetro de Pascal;^{7-10, 42-68} este último, aunque quizás menos versátil por la complejidad inherente a la técnica de medición de la PIO, probablemente, como más independiente de las características corneales y en concreto del GCC.^{7-10, 42-68} No puede sino sorprender que, junto al importante desarrollo tecnológico habido en los últimos años en el ámbito de la tonometría, no ha sucedido lo mismo en lo que respecta a la medición del grosor corneal; así, aun a día de hoy el método de medición del GCC sigue siendo la PU,^{69, 70} la cual, no obstante depender completamente de la pericia del examinador a la hora de colocar la sonda del instrumento sobre lo que él juzga como el centro geométrico de la córnea, ha probado ser un método reproducible y útil en el estudio del glaucoma;⁷¹ los avances en el campo de la paquimetría, tales como la aplicación de la OCT o el propio

Pentacám, parecen más una consecuencia de el desarrollo tecnológico en el estudio del segmento anterior que un desarrollo centrado en la importancia del grosor corneal en el glaucoma *per se*,⁷¹⁻⁹² coincidiendo con lo anterior, llama la atención que, teniendo la córnea humana un diámetro aproximado de 11,5 mm, la mayoría de las publicaciones relativas a la tonometría consideren solo el GCC, esto es, el grosor en un punto de aproximadamente 1 μm^2 sito en el centro geométrico de la cornea, ubicación determinada, en muchas ocasiones, como se ha dicho antes, de forma aproximada. La primera intención del presente trabajo es estudiar cómo influye el grosor medio de diferentes zonas corneales –creadas segmentando la córnea en diferentes regiones- en la TAG, por ser el *gold standard* de la tonometría ocular, y la TCD, por ser uno de los nuevos tonómetros cuyas medidas se han revelado más independientes del grosor corneal.

Por otro lado, existen evidencias de que el grosor corneal difiere entre pacientes glaucomatosos, hipertensos oculares y controles sanos; es más, nosotros hemos podido comprobar como, al comparar pacientes afectados de GPAA y controles sanos, las diferencias tienen capacidad de discriminar ambas poblaciones.⁹³ La segunda intención de este trabajo es comprobar si las diferencias existentes en el GCC entre pacientes afectados de GPAA y normales, se extienden al grosor medio de las zonas corneales resultantes de la segmentación corneal antes mencionada.

B.-HIPÓTESIS DE TRABAJO.

1º. El grosor medio de diferentes regiones corneales, así como el grosor medio de toda la cornea, pueden influir en las medidas de la TAG (y en la TCD).

2º. El grosor medio de diferentes regiones corneales, así como el grosor medio de toda la córnea, pueden diferir entre controles sanos y pacientes afectados de GPAA.

OBJETIVOS

A.-OBJETIVOS PRINCIPALES.

El objetivo principal de este trabajo es construir un modelo de segmentación del grosor corneal en una región circular central y regiones anulares para determinar:

1º La influencia de la potencia queratométrica de los ejes mayor y menor de la córnea, la orientación del eje menor de la córnea, el GCC determinado mediante paquimetría ultrasónica, el grosor medio de toda la córnea, el grosor medio de las regiones corneales generadas en la segmentación, sobre la TAG y la TCD, en una muestra de sujetos sanos (a fin de evitar el efecto espurio de tratamientos, etc, sobre los resultados).

2º Las diferencias existentes, entre los grosores medios de las zonas generadas en la segmentación corneal de voluntarios sanos y pacientes afectados de GPAA.

B.-OBJETIVOS SECUNDARIOS.

α) Establecer la concordancia entre la TCD y la TAG.

β) Describir la distribución de la TAG y TCD.

γ) Describir la distribución de las nuevas variables creadas (generadas en la segmentación corneal).

INTRODUCCIÓN

A.-GENERALIDADES DEL GLAUCOMA.

A.1)HISTORIA DEL GLAUCOMA.

Hacia el 400 A.C, los antiguos griegos emplean ya el termino γλαυκομα que deriva del adjetivo γλαυκος, que significa gris o azul grisáceo, para referirse a un conjunto de procesos heterogéneos y mal definidos, que conducen a la ceguera y que comparten el hecho de que la córnea adquiere un color azulado o gris. Si bien Hipócrates menciona la enfermedad en sus *Aforismos*, no será hasta el siglo XVII cuando se reconozcan los elementos constitutivos del glaucoma como entidad nosológica definida; así, Banister parece ser el primero (1606) en hacer referencia a la “presión ocular elevada” al comprobar una mayor resistencia a la indentación digital de los ojos glaucomatosos. Mackenzie, en el siglo XIX distingue entre glaucoma agudo y crónico y propone, como tratamiento para el “endurecimiento ocular”, la esclerotomía posterior para “aliviar la tensión”. Jaeger, también el siglo XIX describe la excavación glaucomatosa y von Graeffe, su posible relación con la presión ocular; es a este ultimo a quien se deben las primeras clasificaciones de esta entidad así como las iniciales disquisiciones acerca de su etiología, fisiopatología y patogenia. En 1890, Schnabel describe el proceso anatomopatológico de la lesión de la cabeza del nervio óptico en el glaucoma. Coincidiendo con los trabajos de Schnabel y von Graeffe, Schwalbe y Leber elaboran los primeros estudios sobre la dinámica del humor acuoso. Nuevos descubrimientos sobre la dinámica del acuoso así como sobre la fisiopatología del glaucoma por cierre

angular y el bloqueo pupilar llegarán de la mano de Smith, Curran y Seidel también a finales del siglo XIX.⁹⁴⁻⁹⁹

De capital importancia en la historia de nuestro conocimiento del glaucoma es la evolución de la tonometría. Así, ya en 1862, Bowman destacaba en la Reunión Anual de la Sociedad Británica de Oftalmología, la importancia de la tonometría digital. Posteriormente, von Graeffe y Donders elaboraron sendos prototipos de tonometría de indentación escleral que no llegaron a usarse en la práctica clínica. En 1867, Weber establece que la principal limitación de los prototipos de tonometría de indentación es el hecho de que, con esta, el desplazamiento de acuoso, modifica la tensión; a la par, desarrolla un prototipo de tonómetro de aplanación. Maklakoff, Imbert y Fick profundizarán en el campo de la tonometría de aplanación sentando sus fundamentales bases teóricas que permitirán a Goldmann, Perkins y Maurice desarrollar su tonómetro en la década de los cincuenta del siglo XX. Antes, al principios del siglo XX, ya ShiØtz había desarrollado un sistema de tonometría de indentación que fue usado a nivel clínico. Las limitaciones de la tonometría de aplanación, actualmente considerada el *gold standard* en el ámbito de la tonometría ocular, han determinado, en los últimos años, el desarrollo de nuevos sistemas de tonometría tales como la tonometría de rebote, la de contorno dinámico o el analizador de respuesta ocular.⁹⁴⁻⁹⁹

A.2) NOSOLOGÍA DEL GLAUCOMA.

Actualmente se entiende el glaucoma como una neuropatía óptica caracterizada por una excavación progresiva de la cabeza del nervio óptico que conlleva una afectación característica del campo visual.¹⁰⁰⁻¹¹⁸

Como se puede ver en esta definición, no aparece la PIO que, por tanto, no sería condición necesaria ni suficiente para el diagnóstico de glaucoma. Pese a ser esto cierto, no se puede olvidar que la PIO elevada es la principal causa del glaucoma y, a día de hoy, el principal factor sobre el que se centra la estrategia terapéutica antiglaucomatosa.

100-118

A.3) EPIDEMIOLOGÍA DEL GLAUCOMA.

Se estima que la incidencia de GPAA es de 2,4 millones de personas/año siendo esta entidad, responsable del 15% de los casos de ceguera en todo el mundo, con lo cual el glaucoma se sitúa como la 3º causa de ceguera en el mundo. Sólo en los Estados Unidos de América se estima que 2,25 millones de personas mayores de 45 años padecen esta enfermedad; de estos, se estima que entre 84.000 y 116.000 acabarán en amaurosis bilateral. La prevalencia de GPAA varía enormemente con la raza; entre los caucásicos, mayores de 40 años, esta se sitúa entre 1,1% y 2,1%; esta prevalencia se incrementa con la edad y sería entre 3 a 8 veces superior en sujetos de 70 años.¹⁰⁰⁻¹¹⁸

Indudablemente, el principal factor de riesgo tanto para el desarrollo como para la progresión del glaucoma es la PIO elevada. Recientemente se ha puesto de manifiesto la importancia de las variaciones a lo largo de la curva circadiana de PIO como factor de riesgo independiente de esta enfermedad.¹⁰⁰⁻¹¹⁸

Otro factor de riesgo es la historia familiar de glaucoma; si bien se han comunicado incrementos de 5 veces en el riesgo de esta enfermedad cuando existe historia familiar a los 40 años incrementándose a 10 veces a los 89 años, este dato crudo está muy condicionado por las características de dicha historia familiar, no siendo igual el

incremento en el riesgo relativo en función de la gravedad del glaucoma o de la penetrancia del mismo en la familia en cuestión.¹⁰⁰⁻¹¹⁸

La raza negra supone aproximadamente tres veces más riesgo de desarrollo de glaucoma, siendo además su curso más severo; a esta asociación parece que subyace un mecanismo genético pero, además, recientemente se ha invocado la posibilidad de que el hecho de que los negros tengan una CNO más grande pueda tener cierto papel.¹⁰⁰⁻¹¹⁸

Cada vez más se está comprobando la importancia del grosor corneal como factor de riesgo independiente para el desarrollo y progresión de la neuropatía óptica glaucomatosa, siendo además un factor independiente de su efecto confusor sobre los distintos sistemas de tonometría; así, a menor grosor corneal, se incrementaría el riesgo de glaucoma y de su progresión.¹⁰⁰⁻¹¹⁸

A.4) GENÉTICA Y GLAUCOMA.

El papel de la genética es fundamental en el desarrollo y progresión del glaucoma; sin un patrón de herencia mendeliana o fija, cada vez se encuentran nuevos datos que avalan la importancia de la genética en el ámbito del glaucoma; ya se ha hablado anteriormente de la importancia de la historia familiar como factor de riesgo hecho que avala la importancia de los fenómenos genéticos en la patogenia de esta entidad. En el momento actual, se considera que los distintos tipos de glaucoma presentan una herencia poligénica con penetrancia variable siendo, además, importantes factores ambientales exógenos en su desarrollo. El gen GLC1A fue el primero en identificarse como asociado al GPAA; ubicándose en el cromosoma 1, codifica la proteína miocilina y su mutación aparece aproximadamente en el 3% de los casos de GPAA.

Posteriormente, otros dos loci asociados a glaucoma se identificaron en el cromosoma 2 y 10 respectivamente (GLC1B y GLC1B); al parecer, las mutaciones en estos genes se asocian a un glaucoma de tensión más baja. Otro gen implicado en esta enfermedad se han encontrado en el cromosoma 23 (GLC1D).¹¹⁹⁻¹³⁷

A.5) DINÁMICA DEL HUMOR ACUOSO.

El humor acuoso se produce en los procesos ciliares fluyendo desde la cámara posterior a la anterior a través de la pupila; desde la cámara anterior, pasa a través de la maya trabecular siendo recolectado por el canal de Schlemm drenando desde este al sistema venoso.^{100, 101}

Goldmann resumió la PIO resultante en la ecuación que lleva su nombre:

$$P_0 = (F/C) + P_v$$

En la cual: P_0 es la PIO expresada en mmHg.

F es la tasa de formación de humor acuoso expresada en $\mu\text{L}/\text{min}$.

C es la facilidad de drenaje del acuoso expresada en $(\mu\text{L}/\text{min})/\text{mmHg}$.

P_v es la presión venosa en las venas episclerales expresada en mmHg.

La producción de acuoso es un proceso biológico sujeto a un ritmo circadiano siendo máxima por la mañana y mínima en las primeras horas del sueño; los mecanismos que regulan este ritmo no se conocen por completo y, si bien factores hormonales parecen tener cierta importancia, la persistencia del patrón en pacientes supradrenalectomizados, sugiere la importancia de un mecanismo de autorregulación. En cada uno de los aproximadamente 80 procesos filiares que tiene un sujeto sano, existe un estroma rico en capilares fenestrados y una bicapa de células epiteliales a través de las cuales se

vierte el acuoso a la cámara posterior merced a tres mecanismos, a saber, secreción activa, ultrafiltración y difusión simple^{100, 101}.

A.6) PRESIÓN INTRAOCULAR.

Estudios epidemiológicos poblacionales han permitido establecer que la PIO media en sujetos normales es de, aproximadamente, 16 mmHg; la PIO sigue una distribución no normal siendo discretamente asimétrica hacia la derecha (PIOs altas). Si bien resulta evidente que no existe una cifra a partir de la cual la PIO se considere de riesgo, el límite alto de la normalidad, se ha establecido clásicamente en 22 mmHg; ahora bien, si se utiliza este punto de corte como método diagnóstico de glaucoma, sólo se alcanza una sensibilidad del 50%.^{2-6, 16-40, 100, 101}

En sujetos normales, la PIO varía entre 2 a 6 mmHg durante el día; este fenómeno se asocia con la variación circadiana en la producción de acuoso. Una variación diurna de más de 10 mmHg es sugestiva de glaucoma. El patrón circadiano más habitual es un cenit en la madrugada y un nadir en las primeras horas del sueño, siendo la PIO menor en la fase REM que en las restantes fases del sueño. Este patrón suele estar alterado en pacientes afectados de glaucoma siendo habitual que la acrófase de la PIO se produzca por la tarde o noche y el nadir, por la mañana.^{2-6, 16-40, 100, 101}

A.7) GENERALIDADES SOBRE TONOMETRÍA².

La tonometría de aplanación de Goldmann es el método más extendido y, a día de hoy considerado el *gold standard*. Basado en el principio de Imbert-Fick, traduce la fuerza necesaria para aplanar la córnea en PIO.¹⁶⁻⁴⁰ Las limitaciones de este método, entre las que destaca la influencia del grosor corneal en sus medidas,¹⁶⁻⁴⁰ han conducido al desarrollo de nuevos sistemas de tonometría entre en los que destacan la TCD, la tonometría de rebote y el analizador de respuesta ocular.⁷

El tonómetro de rebote se basa en la fuerza con la que rebota una sonda cuando se lanza contra el centro de la córnea con una determinada fuerza.^{7, 138-143}

El analizador de respuesta ocular es en realidad un tonómetro de aire que, analizando la deformación y recuperación corneales aporta un parámetro, la histéresis, en función del cual se corrige la PIO.^{41, 139, 144-146}

Otros sistemas de tonometría menos difundidos que el TAG pero útiles en la práctica clínica son el tonopén, el pneumotonómetro, el tonómetro de aire y el tonómetro de Schiøtz.

El tonopén es un tonómetro de indentación basado en el principio de Mackay-Marg que, por su pequeño área de indentación, se ha revelado especialmente útil en pacientes con córneas conjuntivalizadas o cicatriciales.^{101, 147, 148} El tonómetro neumático o pneumotonómetro presenta un sensor de PIO consistente en una cámara de aire recubierta de una membrana de silástico; las variaciones en el volumen de esta cámara al aplanar la córnea se traducen en PIO.^{101, 149} El tonómetro de aire es un sistema de no contacto que traduce en PIO la fuerza que necesita una columna de aire para aplanar la córnea; esta altamente influido por el GCC y sus medidas tienden a sobreestimar la PIO

² En el apartado B se profundizará sobre la TCD y la TAG por ser los dos sistemas de tonometría sobre los que versa este trabajo.

respecto a la TAG.^{101, 143} El tonómetro de Schiøtz determina la PIO midiendo la indentación producida por un peso conocido.^{99, 101, 150}

A.8)EVALUACIÓN CLÍNICA EN GLAUCOMA.

La tonometría es una exploración de capital importancia en el paciente glaucomatoso. Además de esta se debe explorar el segmento anterior en busca de indicios de neovascularización iridiana, pseudoexfoliación o signos de dispersión pigmentaria. La valoración de ángulo iridocorneal es también obligada en esta entidad, siendo clave para determinar si se trata de un GPAA o un glaucoma por cierre angular; asimismo, a este nivel se deben buscar signos de neovascularización, sinequias, pigmento, etc, etc.⁹⁹⁻¹⁰¹

Dado el efecto del grosor corneal sobre la TAG y su papel como factor de riesgo de la enfermedad, la medida del GCC es también crucial en el estudio de los pacientes afectados de esta entidad.⁹⁹⁻¹⁰¹

Además de lo antedicho, el estudio del paciente glaucomatoso pivota sobre la evaluación del daño del nervio óptico: desde un aspecto estructural, ya sea evaluando la CNO mediante observación directa, fotografías estereoscópicas o los modernos sistemas computerizados de análisis de la CNO y de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar, y desde un aspecto funcional, evaluando el campo visual mediante los modernos sistemas de perimetría automatizada.⁹⁹⁻¹⁰¹

B.-TONOMETRÍA DE APLANACIÓN DE GOLDMANN Y DE CONTORNO DINÁMICO O DE PASACAL.

B.1)TONOMETRÍA DE APLANACIÓN DE GOLDMANN.

Goldmann basó su sistema de tonometría en una modificación de la ley de Maklakov-Fick también conocida como ley de Imbert-Fick. Según esta ley, una fuerza externa (W) aplicada contra la superficie de una esfera es igual a la presión en el interior de la esfera (P_t) multiplicada por el área aplanada (A). Los supuestos de este principio exigen que la esfera sea perfectamente esférica, que sea seca, perfectamente flexible y de paredes infinitamente finas. Evidentemente la cornea humana no cumple ninguno de estos requisitos.^{1-40, 151-155}

Así el hecho de que la cornea no cumpla con las premisas de la ley de Imbert-Fick tiene las siguientes consecuencias: -Se crea una tensión superficial (S).

-Se necesita una fuerza (B) para aplanar la pared corneal que es independiente de la presión dentro de la esfera (esto es, la PIO).

Por otro lado, al presentar la cornea un GCC de aproximadamente 550 μm la superficie externa de aplanación (A) no es igual a la superficie interna (A_1).

De esta manera, para ser útil como principio de tonometría ocular, la ley de Imbert-Fick hubo de ser modificada en la siguiente forma:

$$W+S=P_t A_1+B.$$

Cuando $A_1=7,35 \text{ mm}^2$, S compensa B y $W=P_t$. Esta área interna de aplanación se consigue cuando el diámetro externo es de 3,06 mm que es el usado por el cono del tonómetro de aplanación de Goldmann.^{1-40, 151-155}

La consecuencia más importante de las asunciones de Goldmann son la dependencia de las medidas de su tonómetro del GCC produciéndose una sobreestimación la PIO en corneas gruesas e infraestimándose en córneas finas. Los datos existentes en la literatura acerca de la influencia de la curvatura corneal son contradictorios si bien parecen orientar a una sobreestimación de la PIO de aproximadamente 1 mmHg por cada incremento de 3 d de astigmatismo corneal.^{1-40, 151-155}

El sistema de tonometría de aplanación de Goldmann se puede montar en la lámpara de hendidura existiendo una versión portátil que recibe el nombre de tonómetro de Perkins (Figuras A y B).

El cono del tonómetro de aplanación de Goldmann está dotado de un sistema biprismático que convierte el área circular de aplanación corneal en dos semicírculos. Los prismas están ajustados de tal manera que los márgenes internos de los semicírculos coinciden cuando se consigue una aplanación de 3,06 mm de diámetro de la cornea. Para realizar las mediciones, se instila anestésico y fluoresceína en el ojo y, bajo luz aneritra se apone el cono del tonómetro contra el centro de la cornea al tiempo que el examinador ajusta el grado de aposición hasta que los márgenes internos de los semicírculos contactan (figuras C y Ch).^{1-40, 151-155}



Figura A: tonómetro de Perkins.



Figura B: tonómetro de Goldmann digital diseñado para montarse en lámpara de hendidura.

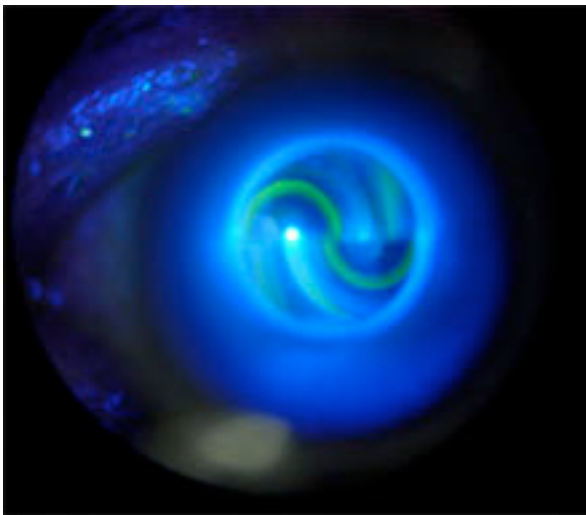


Figura C: momento en que se consigue la aplanación deseada; nótese como contactan los márgenes internos de los semicírculos.



Figura Ch: detalle de la aposición del cono del tonómetro de Goldmann sobre la córnea.

B.2) TONOMETRÍA DE CONTORNO DINÁMICO O DE PASACAL.

Durante el periodo comprendido entre 1998 y 2002, el profesor Kanngiesser (del Instituto Federal Suizo de Tecnología) y el doctor Robert (del Hospital Universitario de Zurich), sentaron las bases teóricas, así como las pruebas clínicas para un nuevo sistema de tonometría, denominado *tonometría de contorno dinámico* o tonometría de Pascal (en honor a Blaise Pascal, matemático y físico del siglo XVII).^{42-68, 156-174}

El tonómetro de contorno está dotado de un cono cilíndrico que se asemeja al cono empleado en la tonometría de aplanación de Goldmann. En uno de los extremos del cono, está dispuesta la *superficie de contorno* que es aquella que ha de adaptarse sobre la superficie corneal. El diámetro de la superficie de contorno es de 7 mm y su forma presenta una concavidad para adaptarse a la convexidad de la zona central de la cornea.

Cuando el cono se aplica a la superficie corneal con una fuerza constante, córnea y superficie de contorno entran en contacto directo en una zona denominada *área de contacto*. Dentro del área de contacto, la córnea adoptará la forma del contorno de la superficie de contorno. En esta situación, la distribución de las fuerzas que se generan entre el cono y la córnea se corresponde con la fuerza interna que la PIO ejerce sobre la córnea. Resulta fundamental entender que, cuando varía la fuerza con la que se enfrenta la superficie de contorno a la córnea, se modificará el área de contacto pero no la distribución de las fuerzas que se generan entre la superficie de contorno y la córnea; esta ley es la base de la tonometría de contorno dinámico, pero para que sea válida, se deben cumplir dos premisas: 1º que el diámetro de la superficie de contorno sea superior al de la zona corneal que se adapta al cono.

2º que la fuerza con la que se apone la superficie de contacto a la cornea sea constante y ligera, ya que si la fuerza aposicional se incrementara, acabaría por producirse una aplanación corneal.

Para conseguir cumplir la primera premisa, el radio de curvatura de la superficie de contorno es ligeramente superior al radio de curvatura corneal en estado natural y cuando no se ejerce presión sobre la córnea.^{42-68, 156-174}

Para cumplir con la segunda premisa, el cono del tonómetro se monta sobre un *brazo compensado* con capacidad de bascular cierta distancia hacia atrás conforme el explorador intenta aponer más el cono contra la córnea; de esta manera, el aumento de fuerza de aposición entre córnea y superficie de contorno que se produciría cuando el explorador empuja el cono contra la superficie corneal se ve equilibrado por el basculamiento del brazo compensado.^{42-68, 156-174}

La PIO ejerce una presión sobre la córnea de carácter tangencial a esta; dentro del área de contorno, las fuerzas tangenciales ejercidas por la PIO contra la córnea desde el

interior del ojo, son iguales a las fuerzas de aposición (también tangenciales) ejercidas por el cono sobre la superficie corneal; esto es, ambas fuerzas se contrarrestan no existiendo fuerzas tangenciales en el área de aposición entre cono y córnea. No obstante no existir fuerzas de aposición dentro del área de contacto entre cono y córnea, dichas fuerzas sí existirán por fuera del área de contacto, en su periferia y actuarán contra la cornea, determinando que se aplane pero en la zona que queda por fuera del área de contacto; este aplanamiento generado por fuera y en la periferia del área de contacto, no hará sino determinar que el radio de curvatura de la córnea tienda a equipararse al de la superficie de contorno siendo así la correspondencia entre los contornos de la córnea y área de contorno, óptima. Este fenómeno se conoce como *ajuste del contorno*.^{42-68, 156-}

174

Debe tenerse presente que, mientras que el diámetro de la superficie de contorno es fijo, el diámetro del área de contacto varía en función del grado de aposición necesario para lograr el ajuste del contorno; no obstante, el diámetro del área de contacto no es relevante para la medición de la PIO.^{42-68, 156-174}

También debe tenerse presente que el ajuste de contorno se alcanza con independencia de las características morfométricas de la cornea, tales como grosor y radio de curvatura, así como de sus propiedades biomecánicas. Para que lo anterior se cumpla, es necesario que el radio de curvatura de la córnea sea menor que el de la superficie de contorno.^{42-68, 156-174}

Cuando se llega al estado de ajuste del contorno, PIO y fuerza ejercida por el cono son idénticas; este es el momento en el cual el sensor piezoeléctrico, sito en el interior del cono, registra esta fuerza como equivalente de la PIO.^{42-68, 156-174}

El tonómetro de contorno dinámico se monta en la lámpara de hendidura de manera similar al tonómetro de aplanación de Goldmann; en cada toma de PIO, el tonómetro de contorno dinámico nos presenta en una pantalla digital, tres datos:

1º la PIO: el tonómetro de contorno dinámico registra 100 veces por segundo la PIO y nos presenta el promedio.

2º la amplitud de pulso ocular (OPA): promedio de la diferencias entre las PIOs sistólicas y diastólicas.

3º índice Q: índice de calidad de la toma; la toma es óptima con Q igual a 1, buena con Q igual a 2 ó 3 y mala por encima de 3.

El tonómetro de contorno dinámico no necesita calibrado ya que se autocalibra en cada encendido; funciona con una batería recambiable.

El procedimiento de la toma de PIO es relativamente sencillo; de manera similar a como se procede con el tonómetro de aplanación de Goldmann, la lámpara de hendidura se ajusta de manera que el cono se aponga sobre la superficie corneal; el observador, a través de las miras de la lámpara, puede ver dicha aposición como una marca de fluido; entonces, el observador debe ajustar dicha marca para que adopte una forma circular lo más regular y centrada posible, mediante ajustes en la lámpara de hendidura. En cada toma, el tonómetro de contorno dinámico emite un sonido que nos orienta sobre si la aposición lograda es correcta (cuando esto es así, emite un sonido oscilante).

Desde su creación, el TCD se ha revelado como un tonómetro útil en la práctica clínica; si bien no existe consenso absoluto al respecto, parece que las medidas de este instrumento son más independientes de las características corneales que aquellas de la TAG; sin embargo, los datos de la literatura médica indican que la TCD tiende a sobreestimar discretamente la PIO respecto a la TAG.^{7-10, 42-68}



Figura D: detalle del tonómetro de contorno dinámico.

C.-LA CORNEA.

C.1)ANATOMÍA, HISTOLOGÍA Y FISIOLOGÍA.

La cornea normal tiene un diámetro horizontal de 11,7 mm siendo algo menor el vertical; su forma es el de un segmento de esfera con una zona de máxima elevación (punto más anterior de la cornea, también llamado cúspide o vértice) excéntrica, situada en nasal superior. El radio de curvatura en el vértice es de 7,8 mm en la cara anterior y 6,6 mm en la endotelial lo que supone un poder refractivo de 43 dioptrías. La media de grosor corneal el vértice es de 550 μm de media si bien el intervalo de confianza al 95% de esta media es muy amplio (485-610 μm). Este grosor se va incrementando según nos alejamos del vértice hacia el limbo alcanzándose fácilmente las 700-800 μm en la región perilímbica.^{99, 101, 175, 176}

La cornea cumple una función refractiva para lo cual ha de ser un tejido transparente; por esta razón es un tejido avascular. Su capa más superficial, el epitelio corneal, esta recubierto por la película lagrimal; el epitelio consiste en un poliestrato de células, más planas en superficie, más cúbicas sobre la basal. El estroma corneal subyacente al epitelio supone el 90% del espesor corneal y consiste en un tejido estromal avascular. Por debajo del estroma, un fino entramado de colágeno, a saber, la membrana de Descemet por debajo de la cual descansa una monocapa de células que configuran el endotelio corneal y cuya misión es bombear agua desde la cornea hacia el acuoso para mantener así la transparencia corneal.^{99, 101, 175, 176}

C.2) IMPORTANCIA DE LA CÓRNEA EN EL GLAUCOMA.

Ya se ha señalado anteriormente la importancia del grosor corneal en el ámbito del glaucoma desde dos aspectos distintos: α .-Su efecto confusor sobre las medidas de los tonómetros.

β .-Tratarse de un factor de riesgo independiente para el desarrollo y progresión del glaucoma.^{2-70, 100-118, 138-174}

Otros factores, como el astigmatismo corneal, también han sido considerados; si bien parece que la queratometría puede tener cierta influencia en las medidas de la TAG, no existe un acuerdo absoluto sobre la misma.^{2-70, 100-118, 138-174}

Recientemente, tras el desarrollo del analizador de respuesta ocular,⁴¹ un nuevo parámetro, la histéresis corneal, ha cobrado interés. La histéresis corneal es un parámetro que calcula este tonómetro a partir de la deformación corneal y posterior recuperación de la forma previa en respuesta a un chorro de aire dirigido contra la superficie de la córnea.⁴¹

C.3 DETERMINACIÓN DEL GROSOR CORNEAL CENTRAL.

El método más difundido para determinar el GCC es la PU;⁶⁹⁻⁷³ en este procedimiento, un examinador emplaza una sonda sobre el centro de la cornea del paciente; el tiempo necesario para que una señal ultrasónica atraviese la córnea se traduce en grosor. el emplazamiento de la sonda en el centro de la cornea así como su disposición lo más perpendicular posible a la misma, dependen del criterio del examinador; pese a este hecho, la reproducibilidad de este sistema ha sido ampliamente validada.⁷¹

Las técnicas de microscopía confocal o especular usadas para obtener imágenes corneales permiten también el cálculo del grosor corneal.¹⁷⁷⁻¹⁷⁹

La paquimetría óptica utiliza una señal luminosa y el retardo de la misma al atravesar la cornea se emplea para el cálculo de su grosor. Se han comunicado márgenes de error superiores con este sistema que con la PU (10-20 μm).¹⁷⁷⁻¹⁷⁹

Tanto la biomicroscopía ultrasónica¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ como la tomografía de coherencia óptica (y su variante la interferometría de coherencia parcial),¹⁸⁰⁻¹⁸¹ métodos ambos empleados para el diagnóstico por imagen del segmento anterior, han demostrado ser, además, útiles para determinar el grosor corneal de manera fiable y reproducible. La tecnología de mapas de elevación del sistema Orbscan (OrbteK, Inc.) también se ha revelado como un excelente sistema para obtener el grosor corneal.^{182, 183}

Basado en el principio de Scheimpflug, el Pentacam, diseñado como sistema topográfico y de análisis del segmento anterior, se ha mostrado como un método altamente eficaz en la medición del grosor corneal.

Ch.-EL PENTACAM.

Ch.1)EL PRINCIPIO DE SCHEIMPFLUG.

El principio de Scheimpflug es una regla geométrica que describe la orientación del plano de foco de un sistema óptico (por ejemplo una cámara) cuando el plano de la lente no se sitúa paralelo al plano de la imagen. Theodor Scheimpflug fue una capitán del ejército imperial austriaco que desarrollo el principio que lleva su nombre para corregir la distorsión que se produce en las fotografías aéreas.^{184, 185}

Normalmente, los planos de la lente y la imagen son paralelos y por ende, el plano de foco PF es paralelo a también a ellos. Si cierta figura es también paralela al plano de la imagen, puede coincidir con el PF; sin embargo, si esta figura no es paralela al plano de la imagen sólo estará en foco a lo largo de aquella línea en la que el plano de la figura intersecta con el PF. Si se traza una tangente oblicua desde el plano de la imagen, esta intersectará con otra tangente oblicua trazada desde el plano de la lente, punto por el cual también pasa el PF. La aplicación de este principio a las lentes fotográficas permite que un observador cuyo plano no está ubicado paralelo al plano de la imagen que observa, esté completamente enfocado en la misma. La ley o principio de Scheimpflug establece que, en una cámara de gran formato, se consigue la máxima profundidad de campo en el plano del motivo cuando las prolongaciones imaginarias de éste, las del objetivo y las de la imagen coinciden en un punto común. Se utiliza sobre todo para determinar la posición óptima de la cámara cuando el motivo ocupa un plano oblicuo a la misma.^{184, 185}

Ch.2)EL PENTACÁM®.^{76, 78, 87, 93, 184-186}

El Pentacám es un instrumento diseñado para el estudio topográfico-refractivo así como para el diagnóstico por imagen del segmento anterior. El mecanismo merced al cual obtiene las imágenes del segmento anterior es una cámara rotacional que sigue el principio de Scheimpflug y toma hasta 50 imágenes en 2 segundos desde la superficie de la cornea hasta la superficie posterior del cristalino (si la pupila está dilatada), reconstruyéndolas posteriormente en una composición tridimensional. Cualquier movimiento del ojo es detectado por una segunda cámara y corregido durante el

proceso. El constructor tridimensional así obtenido permite determinar los mapas topográfico y paquimétrico de toda la cornea, el estudio del ángulo iridocorneal, de la cámara anterior y del cristalino. También aporta la densitometría corneal y del cristalino y realiza el análisis de Zernicke para las superficies anterior y posterior de la cornea. A continuación se presentan algunos ejemplos del análisis del Pentacam en figuras.



Figura E: imagen de Scheimpflug de un corte del segmento anterior; nótese la amplitud del ángulo camerular. En la parte superior izquierda de la imagen aparece esquematizado de que corte se trata y la orientación correspondiente de la cámara rotacional.

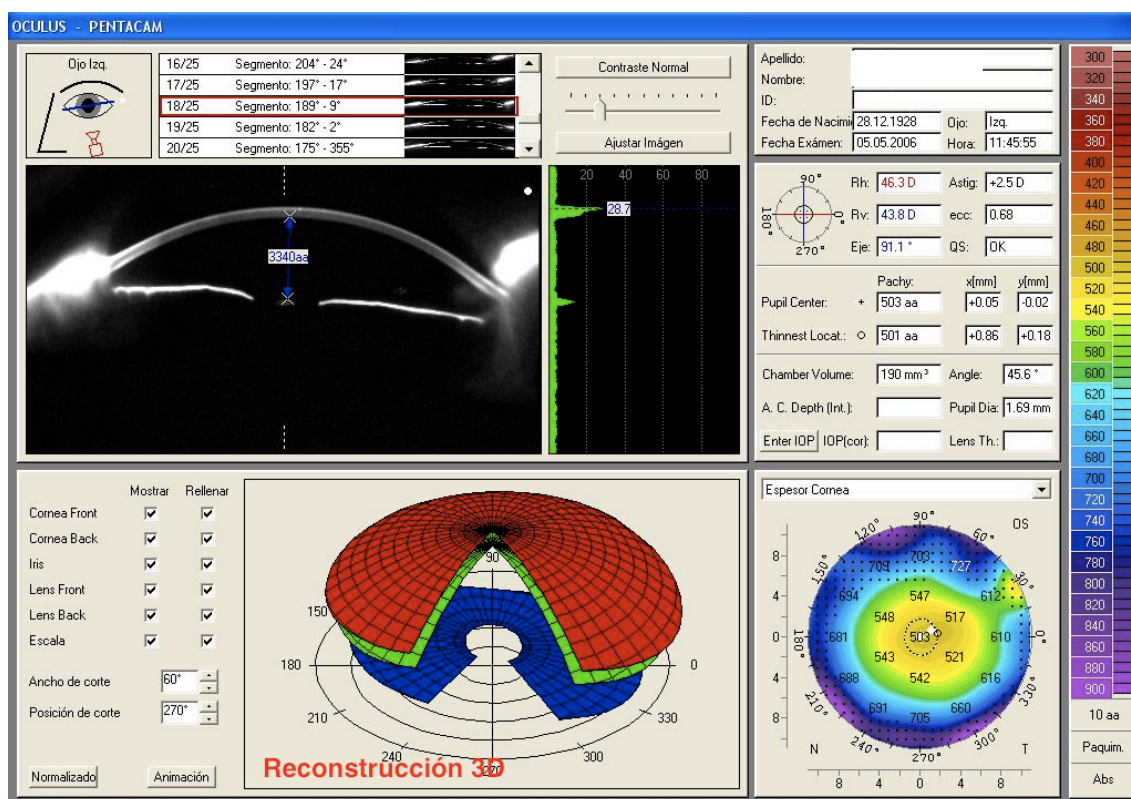


Figura F: ejemplo de una de las hojas de resultado del Pentacam: en la parte superior izquierda, la imagen de Scheimpflug que se mostró en la figura E; en la parte inferior un esquema del constructor tridimensional en el cual se representa en rojo la cara anterior de la córnea, en verde la posterior y en azul el iris; en la parte superior derecha, debajo de los datos identificativos del paciente, se pueden ver datos relativos a la queratometría y, debajo de estos, el análisis paquimétrico que presenta el software del aparato: el grosor corneal en el eje pupilar (“pupil center”) y el grosor corneal mínimo de la córnea (“thinnest local”) junto con su ubicación relativa al ápex corneal; en otras modalidades de hoja de resultados, se presenta un tercer parámetro relativo a la paquimetría: el grosor el vértice o ápex corneal; debajo de los datos de la paquimetría, el volumen de la cámara anterior y la amplitud del ángulo iridocorneal; en la parte inferior derecha un mapa paquimétrico de toda la superficie corneal cuyo código de colores aparece en la columna de la derecha de la imagen.

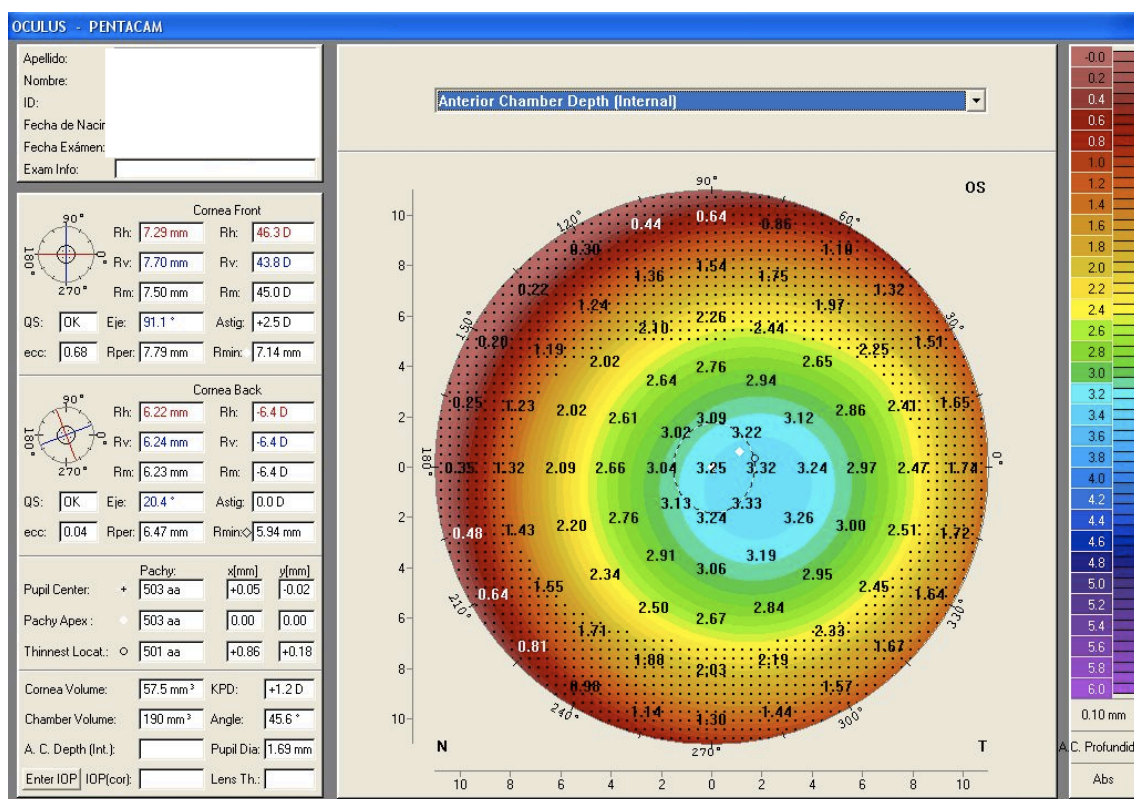


Fig G: detalle de otra hoja de resultados del Pentacam: en este caso se presenta, mediante un mapa de colores, la profundidad de la cámara anterior cuyo código de colores aparece en la columna de la derecha. Obsérvese como, en la parte izquierda, además de los datos de la paquimetría que se presentaron en la figura F, aparece el grosor en el ápex corneal (“pachy apex”).

MATERIAL Y MÉTODOS

A.-POBLACIÓN OBJETIVO; CRITERIOS DE INCLUSIÓN-EXCLUSIÓN³.

A fin de eliminar toda influencia espuria de tratamientos o patologías en las medidas de la TAG y TCD, la población diana para el primer objetivo de este estudio fue la formada por sujetos sin patología tanto sistémica como ocular. Los pacientes normales se reclutaron de entre trabajadores del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid, España, así como entre familiares de pacientes, etc, a los que se ofreció el beneficio de una exploración oftalmológica completa si accedían a participar en el estudio.

Para el segundo objetivo, se empleo la muestra de sujetos normales usada para el análisis en el primer objetivo como grupo control y otra de pacientes diagnosticados de GPAA reclutados entre los pacientes adscritos a la atención del Departamento de Glaucoma del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid, España.

Para los objetivos secundarios se utilizó únicamente la muestra de voluntarios sanos.

El protocolo del ensayo se ajustó a las normas de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado incluido en el antedicho protocolo.

A todos los sujetos se les practicó una exploración oftalmológica completa que comprendió registro de la agudeza visual mejor corregida en base a escala de logaritmos martesianos, biomicroscopia, funduscopia bajo midriasis farmacológica, gonioscopia,

³ Los datos técnicos de los instrumentos empleados en este estudio se pueden ver en el Anexo.....

perimetría automatizada Octopus TG1X y Pentacám. Asimismo, a todos los sujetos se les midió la PIO mediante TAG y TCD.

Para ser incluidos en el estudio, los voluntarios sanos debían tener una agudeza visual mejor corregida mayor o igual a 0,8, biomicroscopia, funduscopy y perimetría normales, ángulo iridocorneal abierto (grado III o superior en todos los sectores según la clasificación de Shaffer) y anatómicamente normal; si la medida de la PIO superaba los 22 mmHg, se practicó una perimetría PULSAR habiendo de ser esta normal para incluir al sujeto en el estudio. Se excluyeron aquellos sujetos con equivalente esférico mayor de 5 dioptrías y/o astigmatismo superior a 3 dioptrías y aquellos con PIO superior a 24 mmHg independientemente de la normalidad perimétrica. Se excluyó también a todo sujeto con alguna patología sistémica.

Los pacientes del grupo de GPAA se consideraron glaucomatosos si presentaban resultados anormales, reproducibles y compatibles con lesión glaucomatosa en al menos tres perimetrías automatizadas consecutivas (Octopus TOP-G1X) así como evidencia de daño glaucomatoso en la cabeza del nervio óptico compatible con la lesión perimétrica; los pacientes glaucomatosos debían tener ángulos abiertos en la gonioscopia y se excluyeron sujetos con glaucoma no primario de ángulo abierto (pseudoexfoliación, dispersión pigmentaria, neovascularización, etc, etc).

Las pruebas del estudio se realizaron en una única sesión. La sospecha de elegibilidad de los participantes se estableció en base al examen de la perimetría que fue la primera exploración realizada. A continuación y al tratarse de una prueba de no contacto, se realizó el Pentacám; para posteriormente llevar a cabo la TGD, TAG y PU pero en un orden fue aleatorizado de forma automática (www.randomization.com). Estas

exploraciones se realizaron bajo instilación tópica de fluotest colirio⁴. Las restantes exploraciones del estudio (gonioscopia, funduscopia, etc, etc se realizaron a continuación).

Se estudió un solo ojo por sujeto; la decisión de estudiar el derecho o el izquierdo se determinó de forma aleatoria (www.randomization.com).

B.-GENERACIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO.

La PIO se estableció mediante TCD y TAG, el GCC mediante paquimetría ultrasónica, las potencias queratométricas de los ejes mayor y menor de la córnea así como la orientación del eje mayor (categorizada según se sitúe entre 0°-30°, 30°-60°, 60°-90°, 90°-120°, 120°-150° y 150°-180°), se establecieron mediante Pentacam.

La segmentación de la cornea se elaboró a partir de los mapas paquimétricos proporcionados por el Pentacam; este instrumento realiza medidas del grosor de toda la superficie corneal, perpendiculares a la superficie de la cornea, estando separada cada medida de las adyacentes por 1 μm , exportando los resultados en una hoja de cálculo que mantiene, en dos dimensiones, la forma de la superficie corneal (Figura 1); la intención preliminar fue realizar una segmentación centrada en el ápex corneal y consistente en una región circular central y sendas regiones anulares excéntricas a la antedicha región circular, hasta llegar al limbo; a fin de ponderar la importancia de los segmentos o regiones, se decidió que todos debían tener la misma anchura o diámetro; para determinar la anchura o diámetro de cada segmento se consideró que, tratándose de diferentes áreas de la córnea, los grosores medios de cada una, bien podrían presentar

⁴ Los datos técnicos de los productos empleados y la descripción de los procedimientos se pueden ver en el Anexo

una importante hipercorrelación con las adyacentes lo que devendría en fenómenos de colinealidad en los modelos de regresión desarrollados para contestar a los objetivos principales antes planteados; por ello, se decidió que los segmentos tuvieran la mayor anchura posible pero buscando una colinealidad tolerable en los modelos de regresión lineal construidos para determina el efecto de las variables corneales sobre la PIO determinada mediante TAG y TCD; en este sentido, se consideró ausencia de colinealidad si la tolerancia era inferior a 0,1 y el factor de incremento de la variancia superior a 10. Las regiones o segmentos así generados se notaron en números romanos de mas central a más limbar (I para el círculo de centro apical, II para el anillo circundante al segmento I y así sucesivamente).

B1)PROCEDIMIENTO PARA LA SEGMENTACIÓN ESPACIAL DE LA CÓRNEA

Como se comento anteriormente, el Pentacam posee un sistema de exportación de datos en matrices bidimensionales en ubicadas en hojas de cálculo de Excel (Fig. 1). Denominaremos R a una matriz de datos de estas características. De esta suerte, una matriz R tendrá f filas y c columnas. Un elemento dado sito en una fila i y columna j (a_{ij}) se corresponderá con el valor de grosor corneal en el punto ij de la matriz R . Aquellos puntos de la hoja de cálculo sitios por fuera de la cornea presentan un dato nulo (-1 por convenio).

Las dimensiones de las matrices R varían de ojo en ojo y, más aun, el centro anatómico de la córnea, no coincide con el centro geométrico de la matriz. Estos hechos condicionan la necesidad de estandarizar los datos de tal manera que se posibilite el análisis de distintas matrices correspondientes con distintos ojos de diferentes

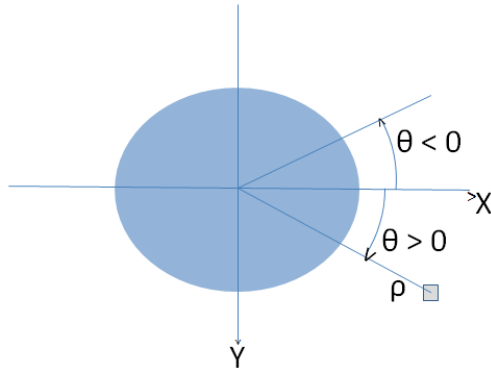
dimensiones. Este propósito se logra merced a la creación de una matriz canónica X de igual dimensión para todos los casos, cuyo centro coincide con el centro anatómico de la córnea (entendido este como el ápex corneal).

El tamaño de la matriz X ha de ser mayor que la mayor matriz R para así, asegurar que esta estará contenida en la primera; de esta manera, establecimos que el tamaño de la matriz X había de ser de 201*201. Sean la fila p y la columna q las coordenadas del ápex corneal en una matriz R dada (habitualmente el ápex corneal se sitúa en $p=101$ y $q=101$). La matriz R dada es insertada en una submatriz de la matriz X de tal manera que se ubica las coordenadas del ápex en el centro de la matriz (coordenadas 0, 0) manteniéndose el valor convenido de -1 para aquellas casillas que se encuentran por fuera del perímetro corneal. Así, la matriz canónica X se crea siguiendo el siguiente criterio:

$$x_{ij} = \begin{cases} r_{i-(101-p) \ j-(101-q)} & \text{iff } r_{i-(101-p) \ j-(101-q)} \text{ es definido} \\ -1 & \text{iff } r_{i-(101-p) \ j-(101-q)} \text{ es indefinido} \end{cases}$$

Ecuación 1.

En relación al sistema de coordenadas de la matriz X , las coordenadas ($x=0$, $y=0$) son las del ápex corneal. Los valores positivos para las abscisas (x) se corresponden con localizaciones sitas hacia la derecha del ápex mientras que valores positivos en las ordenadas (y) se corresponden con localizaciones inferiores al ápex (de forma opuesta al sistema cartesiano convencional). Desde un punto de vista angular (esquema 1), al origen se sitúa a en el radio derecho horizontal, creciendo positivamente en el sentido positivo de las agujas del reloj.



Esquema 1.

El proceso de segmentación comienza con la creación de una matriz intermedia S con las mismas dimensiones que la matriz X y en la cual cada valor S_{ij} de la misma, se corresponde con la recodificación de cada valor X_{ij} de la matriz X en el código numérico correspondiente con la posición que ocupa el valor X_{ij} en la matriz X . Así, para la segmentación que nos ocupa, esto es, un círculo central de radio ρ y n anillos concéntricos de la misma anchura, se crea un vector V con $n+1$ valores con el radio de cada región a crear: círculo central, 1º anillo, 2º anillo, n° anillo: $V=(V_1, V_2, \dots, V_{n+1})$.

La máscara de segmentación (matriz S) se crea, como se explicó anteriormente, asignando un número de codificación a cada valor S_{ij} en función de en qué región se encuentra el valor X_{ij} de la matriz X (código 1 para el círculo central, 2 para el primer anillo y así sucesivamente). Así:

$$s_{ij} \begin{cases} 1 & \text{si } \rho(s_{ij}) \leq v_1 \\ 2 & \text{si } v_1 < \rho(s_{ij}) \leq v_2 \\ \dots & \\ n+1 & \text{si } v_n < \rho(s_{ij}) \leq v_{n+1} \\ -1 & \text{si } \rho(s_{ij}) > v_{n+1} \end{cases}$$

Donde

$$\rho(s_{ij}) = \sqrt{w_x^2 (i - p)^2 + w_y^2 (j - q)}$$

Ecuación 2.

Siendo w_x y w_y respectivamente el espacio horizontal y vertical existente entre cada punto (o casilla de la matriz) que es de 1 μm en ambos casos.

C.-RECOGIDA Y DEPURACIÓN DE LOS DATOS.

Los datos de las variables antedichas se recogieron en una hoja de cálculo de Excel; se tabularon disponiendo las variables en columnas y los datos de cada paciente (casos) en filas.

Se analizó la calidad de los datos atendiendo: α) A las pérdidas de registro.

β) A la presencia de valores anómalos en las variables; estos valores se definieron como todos aquellos situados por fuera de un intervalo centrado en la mediana y comprendidos entre el producto de 1,5 por la distancia intercuartílica.

El tratamiento previsto en caso de pérdidas de registro fue excluir todo el caso del análisis. En caso de presencia de valores anómalos, se consideraron cada uno de estos valores para determinar si se trataba de errores de registro (valores incompatibles con la variable en cuestión) o valores atípicos; en caso de errores de registro se optó por excluir el todo el caso del análisis y en caso de valores atípicos se decidió mantenerlos para, posteriormente, en el análisis de los residuales de los modelo de regresión, determinar si su presencia invalidaba dicho modelo en cuyo caso serían eliminados.

Ch.-DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO.

La normalidad de las variables cuantitativas del estudio se verificó mediante los test de Kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilk así como merced al análisis de los y diagramas de caja.

De cada variable cuantitativa se determinó su media, desviación estándar, mediana, deciles y cuartiles; se representó gráficamente la distribución de cada variable mediante diagramas de caja.

De las variables cualitativas (orientación del eje mayor de la córnea categorizada según se sitúe entre 0°-30°, 30°-60°, 60°-90°, 90°-120°, 120°-150° y 150°-180°) se estableció la distribución de cada categoría en porcentaje representando gráficamente esta distribución mediante diagrama de barras.

D.-ACUERDO Y DIFERENCIAS ENTRE LA TAG Y TCD.

El acuerdo o concordancia entre la TAG y TCD se estableció mediante coeficiente de correlación intraclase (CCI) para acuerdo absoluto. Asimismo se estableció la diferencia media entre ambos sistemas de tonometría con su intervalo de confianza correspondiente.

La relación de las medidas de un instrumento respecto al otro se estableció mediante el método de Passing-Bablok y la relación de las diferencias entre ambos con la magnitud de la medida, mediante el método de Bland-Altman.

E.-ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS CORNEALES SOBRE LA TAG Y LA TCD.

La influencia de las características corneales sobre la TAG y la TCD se estableció mediante análisis de regresión lineal multivariante; a este efecto, se construyeron dos modelos de regresión lineal uno para cada sistema de tonometría. En cada modelo las variables independientes (predictoras) son las mismas pero cambia la variable dependiente, siendo, en un caso la TAG, y en el otro la TCD. El nivel de significación exigido fue $p < 0,05$.

E1)Variable dependiente.

La variable dependiente fue la PIO expresada en mmHg; en un modelo de regresión estaba medida por TAG y en el otro por TCD. Las medidas de la TCD debían tener un control de calidad de $q < 3$.

E2)Variables independientes.

Las variables independientes fueron las mismas en los dos modelos de regresión lineal propuestos:

α)Potencia de eje mayor de la cornea determinado mediante Pentacam y expresado en dioptrías.

β)Potencia del eje menor de la cornea determinado mediante Pentacam y expresado en dioptrías.

γ)Orientación del eje menor de la cornea (variable cualitativa) categorizada según se sitúe entre 0°-30°, 30°-60°, 60°-90°, 90°-120°, 120°-150° y 150°-180°.

δ.-GCC determinado mediante paquimetría ultrasónica y expresado en μm .

ε.-Grosor medio de toda la cornea calculado a partir de los mapas paquimétricos del Pentacam y expresado en μm .

ξ.-Grosor medio de las regiones corneales resultantes de la segmentación (expresados en μm).

η.-Edad expresada en años cumplidos.

E3)Modelización de los fenómenos de interacción-confusión entre las variables independientes.

A fin de establecer si existen fenómenos de interacción entre las variables predictoras, esto es, si unas modifican el efecto de otras, se calcularon los productos (interacciones de primer orden) entre todas las variables independientes para establecer la significación de dichas interacciones en el modelo de regresión lineal propuesto.

Para las interacciones que resultaron significativas en el paso anterior y a fin de determinar la presencia de fenómenos de confusión (desajustes en la distribución de las variables predictoras en función de las restantes), se estratificaron las variables cuantitativas en cuartiles y la cualitativa según su categorización, evaluando la diferencia entre el coeficiente de regresión del modelo máximo (con todas las interacciones que resultaron significativas en el primer paso) y el coeficiente de regresión de los modelos reducidos resultantes de eliminar secuencialmente las distintas interacciones significativas; el paso anterior se realizó para cada cuartil y para cada categoría de la variable cualitativa; si el cambio en el coeficiente de regresión entre el modelo máximo y los reducidos resultaba clínicamente relevante (para cada estrato en cuartiles y categoría de orientación del eje menor de la córnea), se rechazaría el modelo reducido; en caso contrario se aceptaría el modelo reducido con menor cantidad de términos de interacción; se estableció como clínicamente relevante un cambio en el coeficiente de regresión igual o mayor al 10%.

E4)SELECCIÓN DE LA MEJOR ECUACIÓN DE REGRESIÓN PARA ESTABLECER LA INFLUENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS CORNEALES EN LA TAG Y EN LA TCD.

Las interacciones de primer orden que resultaron relevantes en el paso D3 se incluyeron de forma fija en la ecuación de regresión para cada sistema de tonometría. Para la depuración de las restantes variables independientes, se utilizó como criterio el coeficiente de determinación ajustado (R^2 -ajustado).

E5) ESTIMACIÓN APRIORÍSTICA DEL TAMAÑO MUESTRAL PARA LOS MODELOS DE REGRESIÓN.

Se fijó el tamaño muestral en $\geq 10 \cdot q$ ($\forall q \approx n^\circ$ de variables predictoras) a fin de mantener un valor positivo en los grados de libertad (df) del estudio.

E6) COMPROBACIÓN DE LA VALIDEZ DE LOS MODELOS DE REGRESIÓN LINEAL PROPUESTOS. ANÁLISIS DE LOS RESIDUALES.

α .-Identificación de valores alejados en la variable dependiente: se hizo mediante revisión de los residuales externamente estudentizados considerándose como anormal un 5% o más residuales externamente estudentizados por fuera del intervalo ± 2 .

β .-Detección de valores alejados en las variables independientes (predictoras): se hizo mediante análisis de los valores de influencia centrados (leverage); se consideraron anómalos aquellos casos con valor de influencia centrado superior a $2 \cdot (q+1)/n$.

γ .-Detección de los valores alejados que afectan sustancialmente a las estimaciones de los parámetros del modelo (valores influyentes): se hizo mediante examen de la distancia de Cook (se consideraron anómalas distancias mayores de 1), del estadístico DFBETAS (se consideraron anómalos valores superiores al cociente de 2 entre la raíz cuadrada del tamaño muestral), del estadístico DFFITS (se consideraron anómalos valores superiores a la raíz cuadrada del cociente del producto de 4 por la suma de q

más 1 entre el tamaño muestral) y de la razón de covarianza considerándose anómalos valores por fuera del intervalo $1 \pm 3 \cdot (q+1)/n$.

δ.-Comprobación del supuesto de normalidad: se verifico mediante el examen del diagrama de caja de los residuales estandarizados así como mediante la aplicación de los tests de Saphiro-Wilk y Kolmogorov-Smirvov a dichos residuales.

ε.-Comprobación de la linealidad y homocedasticidad (examen de los gráficos de los residuales): se representaron gráficamente los residuales externamente estudentizados en función de los valores previstos estandarizados y en función de cada una de las variables predictoras.

ξ.-Comprobación del supuesto de independencia: por un lado se representó gráficamente los residuales de cada sujeto en función de los residuales del sujeto anterior prestando atención a la aleatoriedad de la distribución de los puntos o, en su defecto, a su tendencia; por otro lado, se empleó la prueba de autocorrelación de Durbin-Watson considerando se como anómalos valores distintos de 2.

η.-Detección de fenómenos de colinealidad: se valoró mediante la tolerancia y el factor de incremento de la variancia (VIF) considerándose como anómalos valores inferiores a 0,1 para la primera y superiores a 10 para el segundo.

E7) TRANSFORMACIONES ALGEBRAICAS PREVISTAS EN CASO DE AUSENCIA DE VALIDEZ DE LOS MODELOS DE REGRESIÓN PROPUESTOS.

En caso de vulneración de los marcadores de fiabilidad (expuestos en D6) se previeron, en primer lugar la retirada de los casos que generan resultados anómalos en análisis de los residuales y, si lo anterior resultaba infructuoso o insuficiente, la realización de las siguientes transformaciones algebraicas:

α .-Transformación logarítmica.

β .-Transformación raíz cuadrada.

γ .-Transformación recíproca.

δ .-Transformación cuadrática.

ϵ .-Transformación arco seno.

En caso de resultar inválidos los modelos de regresión originales y no corregirse mediante la eliminación de los casos que generan la invalidez, se previó proceder a las transformaciones algebraicas descritas reevaluándose de nuevo el modelo tras la transformación correspondiente, para elegir como definitivo el que presente mejor resultado en las pruebas de análisis de los residuales.

F.-COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES CORNEALES ENTRE SUJETOS SANOS Y PACIENTES CON GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO.

Se planteó un estudio de casos y controles en el cual los primeros fueron los voluntarios sanos y los segundos los pacientes afectados de GPAA. El análisis consistió, en primer lugar, en una comparación de medias de las variables cuantitativas y comparación de la distribución de frecuencias de la orientación del eje mayor de la córnea (categorizado) entre los casos y los controles y, en segundo lugar, en un análisis de regresión logística binomial multivariante siendo la variable dependiente pertenecer al grupo de casos o de controles y las variables predictoras, las mismas que en los modelos de regresión lineal descritos en el apartado E.

F1)COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES ENTRE CASOS Y CONTROLES.

Se previó comparar las medias de las variables cuantitativas en estudio mediante un t-test para muestras independientes; el test de U-Mann-Whytney se reservó para comparar la distribución de orientación del eje mayor de la cornea, así como para comparar aquellas variables cuantitativas que vulnerasen de forma significativa los supuestos de normalidad (test de Kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilk).

F2)CONSIDERACIONES SOBRE EL MODELO DE REGRSIÓN LOGÍSTICA.

Para modelar los fenómenos de interacción-confusión así como para determinar el tamaño muestral, se procedió de igual manera a la descrita en el caso de los modelos de regresión presentados en el apartado E. Para elegir la mejor ecuación de regresión se utilizó como criterio el área bajo la curva (AUC) de la curva ROC.

La validez del modelo se verificó mediante:

α .-Identificación de valores alejados en la variable dependiente: se hizo mediante revisión de los residuales externamente estudentizados considerándose como anormal un 5% o más residuales externamente estudentizados por fuera del intervalo ± 2 .

β .-Detección de valores alejados en las variables independientes (predictoras): se hizo mediante análisis de los valores de influencia centrados (leverage); se consideraron anómalos aquellos casos con valor de influencia centrado superior a $2 \cdot (q+1)/n$.

γ .-Detección de los valores alejados que afectan sustancialmente a las estimaciones de los parámetros del modelo (valores influyentes): se hizo mediante examen de la distancia de Cook considerándose anómalas distancias mayores de $4/(n-q)$ y del estadístico DFBETAS (se consideraron anómalos valores superiores al cociente de 2 entre la raíz cuadrada del tamaño muestral).

δ .-Comprobación del supuesto de linealidad: la linealidad en la relación entre la exposición y el logit de respuesta se analizó mediante representación gráfica del logit contra las variables predictoras.

ε.-Prueba de bondad de ajuste: la concordancia entre las probabilidades encontradas en la muestra y las predichas por el modelo, se analizó mediante la prueba de Hosmer y Lemeshow.

RESULTADOS

A.-GENERACIÓN DE LAS VARIABLES CORNEALES

La segmentación de la cornea se realizó a partir de los mapas paquimétricos del Pentacam; este instrumento posee un software de exportación de datos mediante el cual se representa en una hoja de cálculo de Excel el mapa de grosores corneales en dos dimensiones; de esta manera, cada casilla de la hoja de cálculo se corresponde con una medida de grosor corneal perpendicular a la superficie corneal; la distancia entre cada medida, y por ende entre las casillas de la hoja de cálculo, es de 1 μm .

En la figura 1 se puede ver un ejemplo de la hoja de cálculo con los grosores sin procesar; nótese como se ha reducido a 25% el tamaño de la hoja de cálculo para poder ver la mayor parte de los datos, que además adoptan una forma ovalada por el mero hecho de estar las casillas diseñadas con mayor anchura que altura.

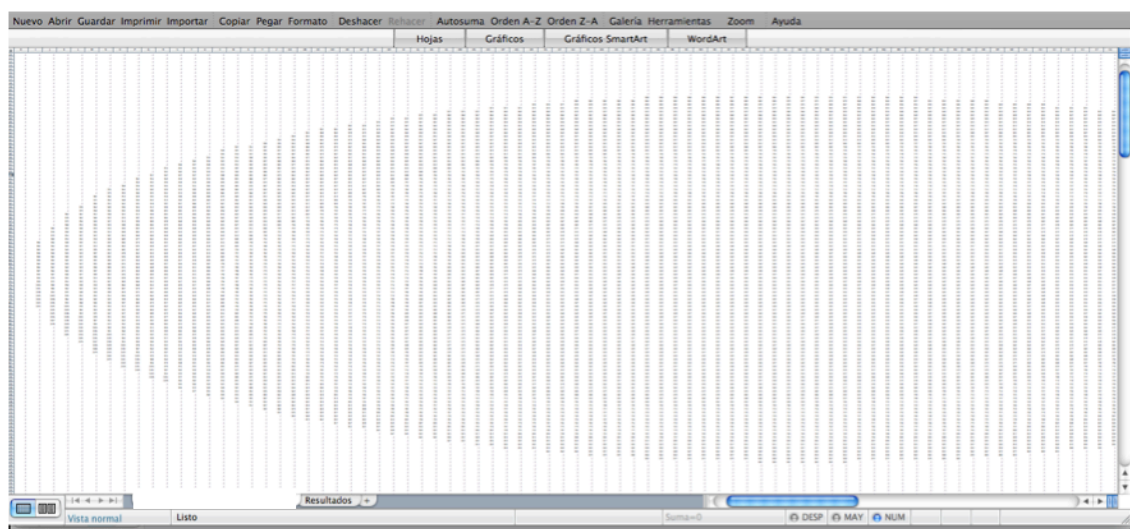


Figura 1.

En la figura 2 se ha sombreado en verde la zona con datos de grosor corneal; por fuera de la región correspondiente a los grosores, las casillas contienen valores nulos.

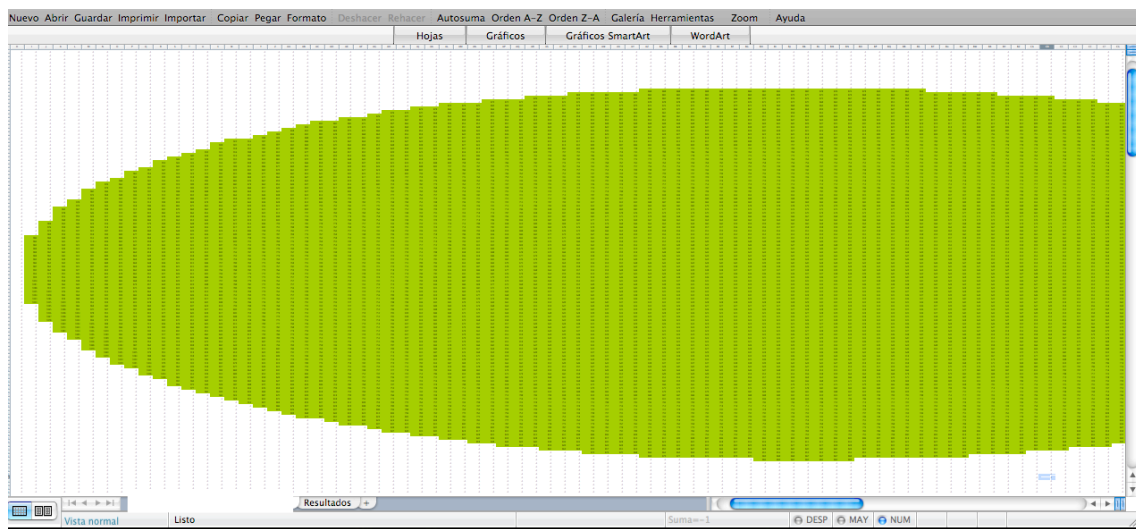


Figura 2.

En la figura 3 se han ajustado el tamaño de las celdas de la hoja de cálculo igualando el alto y el ancho a 0,75 cm con lo cual el aspecto de la matriz de grosores coincide con el de la superficie corneal.

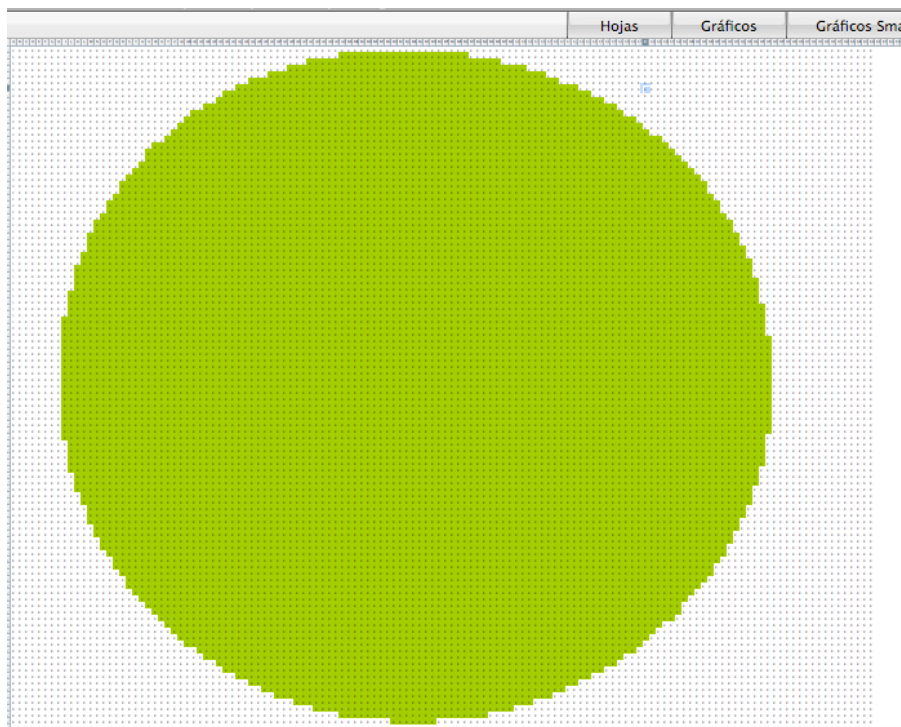


Figura 3.

A fin de determinar el diámetro de los segmentos o regiones corneales, se estudiaron la tolerancia y el factor de incremento de la variancia de los dos modelos de regresión lineal contruidos para establecer la influencia de las variables corneales en la TAG y TCD respectivamente a fin de elegir el grosor máximo que no supusiera fenómenos de colinealidad: encontró que un diámetro de 1 mm ofrecía el mejor rendimiento entre tamaño y ausencia de colinealidad.

De esta manera, la cornea quedaba segmentada en seis regiones centradas en el ápex corneal: una región circular de 1 mm de diámetro (zona I) y cinco anillos concéntricos de 1 mm de anchura (zonas II a VI). No obstante, al haberse hecho el centrado en el ápex corneal y no coincidir este con el centro geométrico, sólo las zonas I, II, III y IV

son regulares mientras que el anillo correspondiente a la zona V, sólo tiene anchura completa (1 mm) en temporal mientras que aparece reducido en nasal y la zona VI ni siquiera tiene forma anular sino de creciente en la zona temporal. La figura 4 muestra, mediante un mapa de colores, un ejemplo de la segmentación aplicada a un ojo derecho.

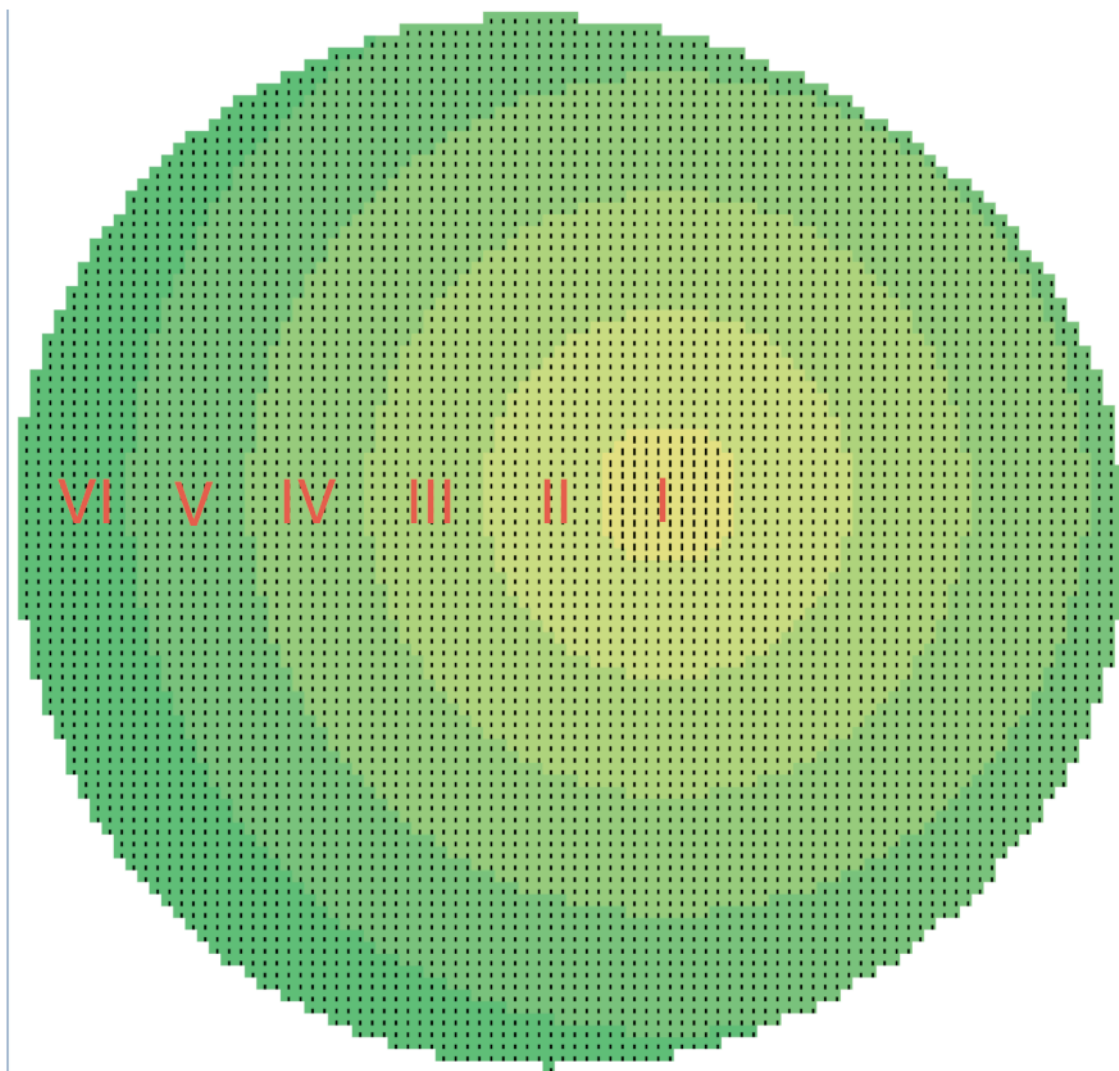


Figura 4.

Como se puede ver en la figura 4, al haberse hecho el centrado en el ápex corneal y no coincidir este con el centro geométrico (al tratarse de un ojo derecho el ejemplo de la imagen, el ápex sito en nasal y algo superior, aparece a la derecha y arriba de la imagen), sólo las zonas I, II, III y IV son regulares mientras que el anillo

correspondiente a la zona V, sólo tiene anchura completa (1 mm) en temporal mientras que aparece reducido en nasal y la zona VI ni siquiera tiene forma anular sino de creciente en la zona temporal.

B.-TAMAÑO MUESTRAL

Al contarse con $q=12$ variables predictoras, se estimaron necesarios 120 controles y 120 casos. Casos y controles se emplearon en el modelo de regresión logística y sólo los controles en los modelos de regresión lineal.

C.-DEPURACIÓN DE DATOS.

136 voluntarios sanos (controles) que cumplían con los criterios de inclusión-exclusión fueron incluidos en el estudio; mediante aleatorización se decidió estudiar los ojos izquierdos. En 6 controles se encontró alguna pérdida de registro y fueron excluidos del análisis. En 4 controles se encontraron valores anómalos incompatibles con la magnitud de la variable en cuestión:

- Un control con una potencia del eje mayor de 435 d.
- Un control con una orientación del eje menor de 1197°.
- Un control con GCC de 5557 μm .
- Un control con potencia del eje menor de la córnea de 16,5 d.

Estos 4 controles fueron excluidos del análisis.

Aquellos controles con valores anómalos (situados por fuera de un intervalo centrado en la mediana y comprendidos entre el producto de 1,5 por la distancia intercuartílica) pero no incompatibles con la magnitud de la variable en cuestión pueden verse en los diagramas de caja de la distribución de las variables cuantitativas representados mediante un círculo junto con el número del caso en cuestión (figuras 5-7); estos controles sí fueron incluidos en el análisis.

Atendiendo a lo anterior 126 controles entraron en el análisis.

139 pacientes con diagnóstico de GPAA que cumplieran con los criterios de inclusión-exclusión entraron en el estudio. Igualmente que en los controles, se analizaron los ojos izquierdos. En 8 de estos casos se encontró alguna pérdida de registro, excluyéndose del estudio. En un caso se encontró un valor de GCC de 61 μm siendo también excluido.

Aquellos casos con valores anómalos (situados por fuera de un intervalo centrado en la mediana y comprendidos entre el producto de 1,5 por la distancia intercuartílica) pero no incompatibles con la magnitud de la variable en cuestión pueden verse en los diagramas de caja de la distribución de las variables cuantitativas representados mediante un círculo junto con el número del caso en cuestión (Figuras 9-11); estos controles sí fueron incluidos en el análisis.

Por tanto, 130 casos entraron en el análisis.

Ch.-UNIDADES DE MEDIDA.

La PIO se registro en mmHg, las potencias queratométricas en dioptrías, el GCC, el grosor medio de la cornea y los grosores medios de las zonas I a VI en μm .

La orientación del eje mayor se categorizó según estuviera situado entre 0°-30°, 30°-60°, 60°-90°, 90°-120°, 120°-150° y 150°-180° (seis categorías).

D.-ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO.

Los tests de Kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilk no mostraron vulneración del supuesto de normalidad

α.-CONTROLES.

Las tablas 1 y 2 muestran los descriptivos de las variables cuantitativas consideradas en este estudio y la tabla 3 la distribución de frecuencias de la orientación del eje mayor de la córnea.

	Percentiles								
	10	20	30	40	50	60	70	80	90
TCD	15,22	16,74	18,10	19,14	19,60	20,12	21,02	21,88	23,78
TAG	12,00	14,00	15,00	15,40	16,00	17,00	18,00	19,00	22,00
Potencia del eje menor	43,06	43,50	43,88	44,70	45,00	45,46	45,72	46,28	46,84
Potencia del eje mayor	41,42	42,50	42,70	43,24	43,60	44,00	44,70	45,08	45,78
GCC	500,00	522,60	530,00	539,40	546,00	550,00	560,00	578,40	603,80
Grosor medio	570,94	596,01	605,14	616,08	631,24	643,91	650,30	671,38	694,37
Grosor medio zona I	496,79	513,00	525,32	534,96	544,73	563,82	576,70	586,75	607,33
Grosor medio zona II	507,67	523,32	535,70	543,17	553,47	572,81	584,52	597,54	616,87
Grosor medio zona III	524,09	543,49	559,88	567,16	577,50	592,36	602,08	615,17	638,57
Grosor medio zona IV	558,73	580,25	586,11	598,71	606,13	620,75	628,71	652,03	676,81
Grosor medio zona V	593,56	617,71	629,83	639,31	656,58	667,46	674,63	698,54	721,50
Grosor medio zona VI	635,17	664,02	680,12	701,64	711,98	728,47	745,15	760,49	795,09

Tabla 1.

	Media	Mediana	Desv. St	Percentiles		
				25	50	75
TCD	19,45	19,60	3,36	17,50	19,60	21,40
TAG	16,57	16,00	3,60	14,00	16,00	19,00
Potencia eje menor	44,95	45,00	1,54	43,65	45,00	46,10
Potencia eje mayor	43,72	43,60	1,62	42,65	43,60	44,85
GCC	546,68	546,00	37,42	527,00	546,00	570,00
Grosor medio	632,08	631,24	48,67	600,06	631,24	655,55
Grosor medio región I	550,39	544,73	42,67	517,22	544,73	580,32
Grosor medio región II	559,75	553,47	42,44	525,04	553,47	589,17
Grosor medio zona III	581,56	577,50	42,90	548,28	577,50	612,08
Grosor medio zona IV	613,48	606,13	45,88	584,09	606,13	638,95
Grosor medio zona V	655,64	656,58	50,95	623,04	656,58	682,95
Grosor medio zona VI	714,26	711,98	59,15	674,72	711,98	749,25

Tabla 2.

Orientación del eje mayor de la córnea		
	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Sector arco 0°-30°	15,4	15,4
Sector arco 30°-60°	15,4	30,8
Sector arco 60°-90°	21,5	52,3
Sector arco 90°-120°	16,9	69,2
Sector arco 120°-150°	12,3	81,5
Sector arco 150°-180°	18,5	100,0
Total	100,0	

Tabla 3.

Las figuras 5 a 7 muestran los diagramas de caja de la distribución de las variables cuantitativas y la figura 8 la el diagrama de barras de la distribución de frecuencias de la orientación del eje mayor de la córnea.

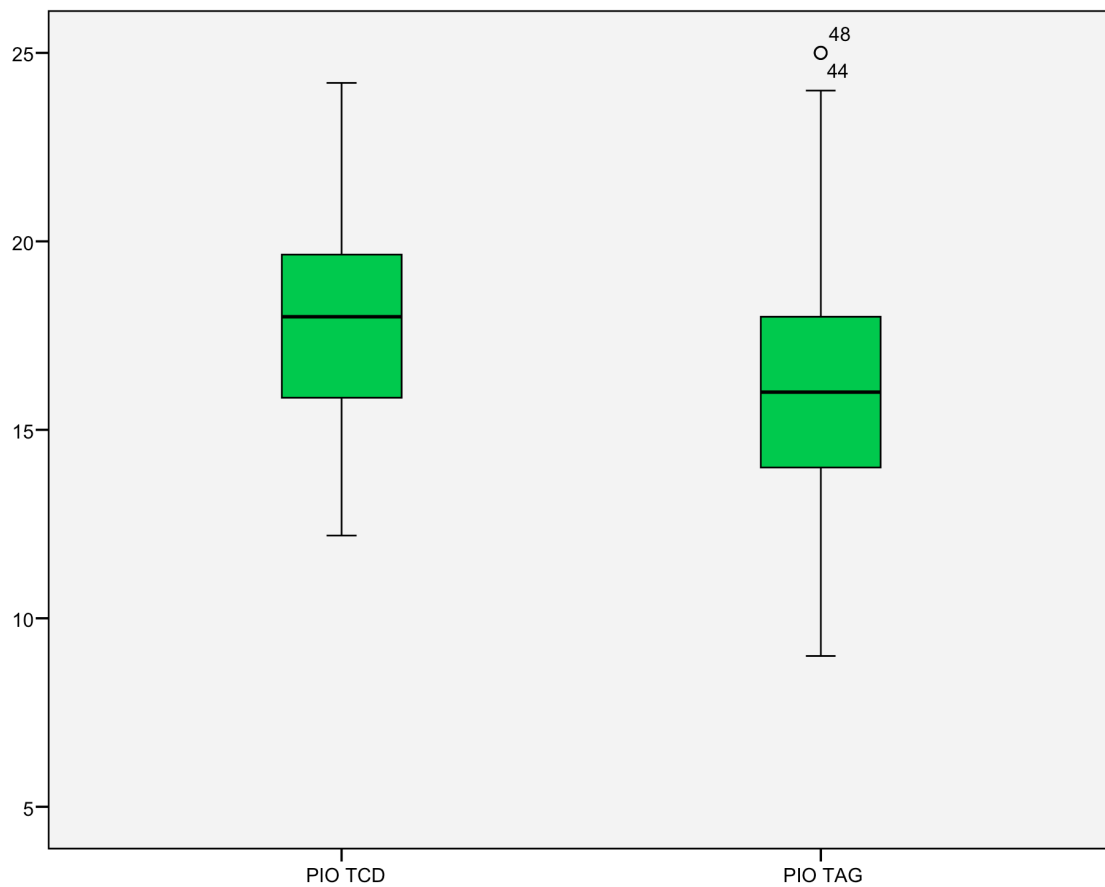


Figura 5.

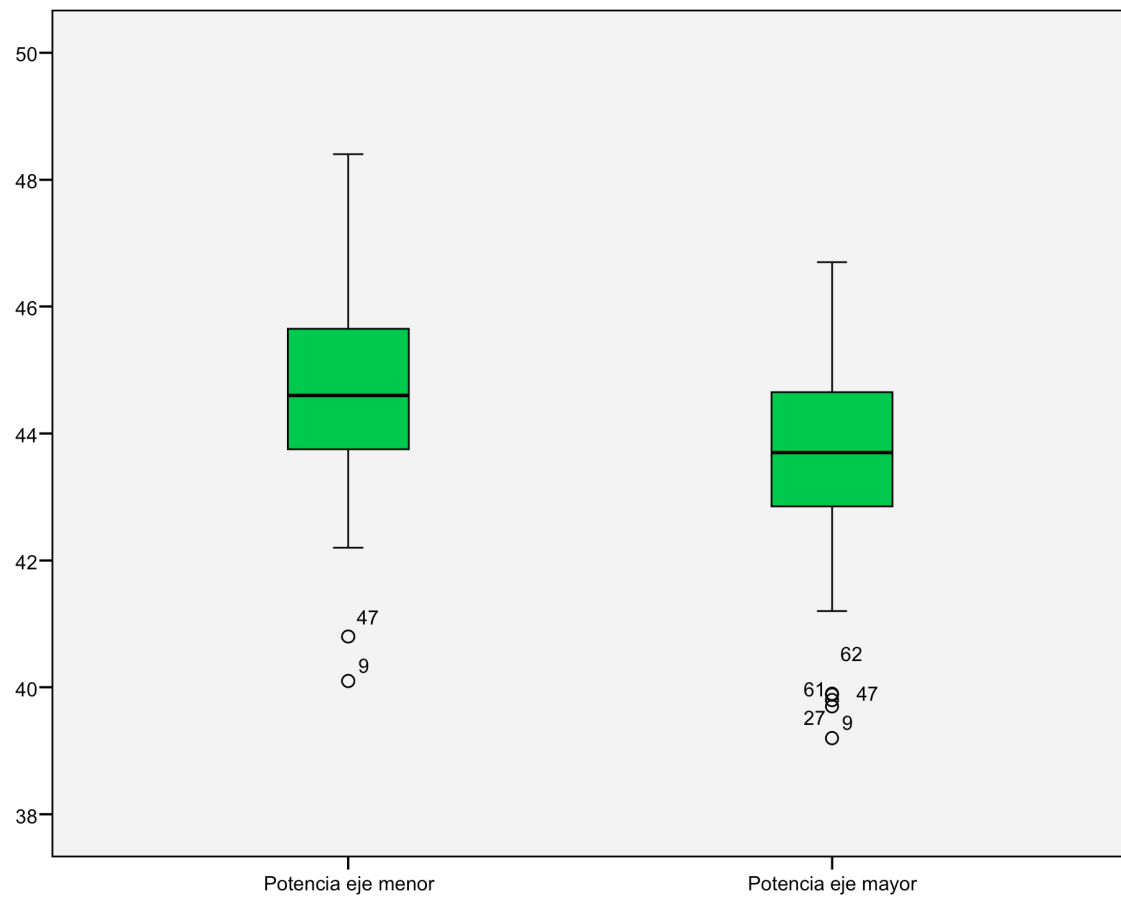


Figura 6.

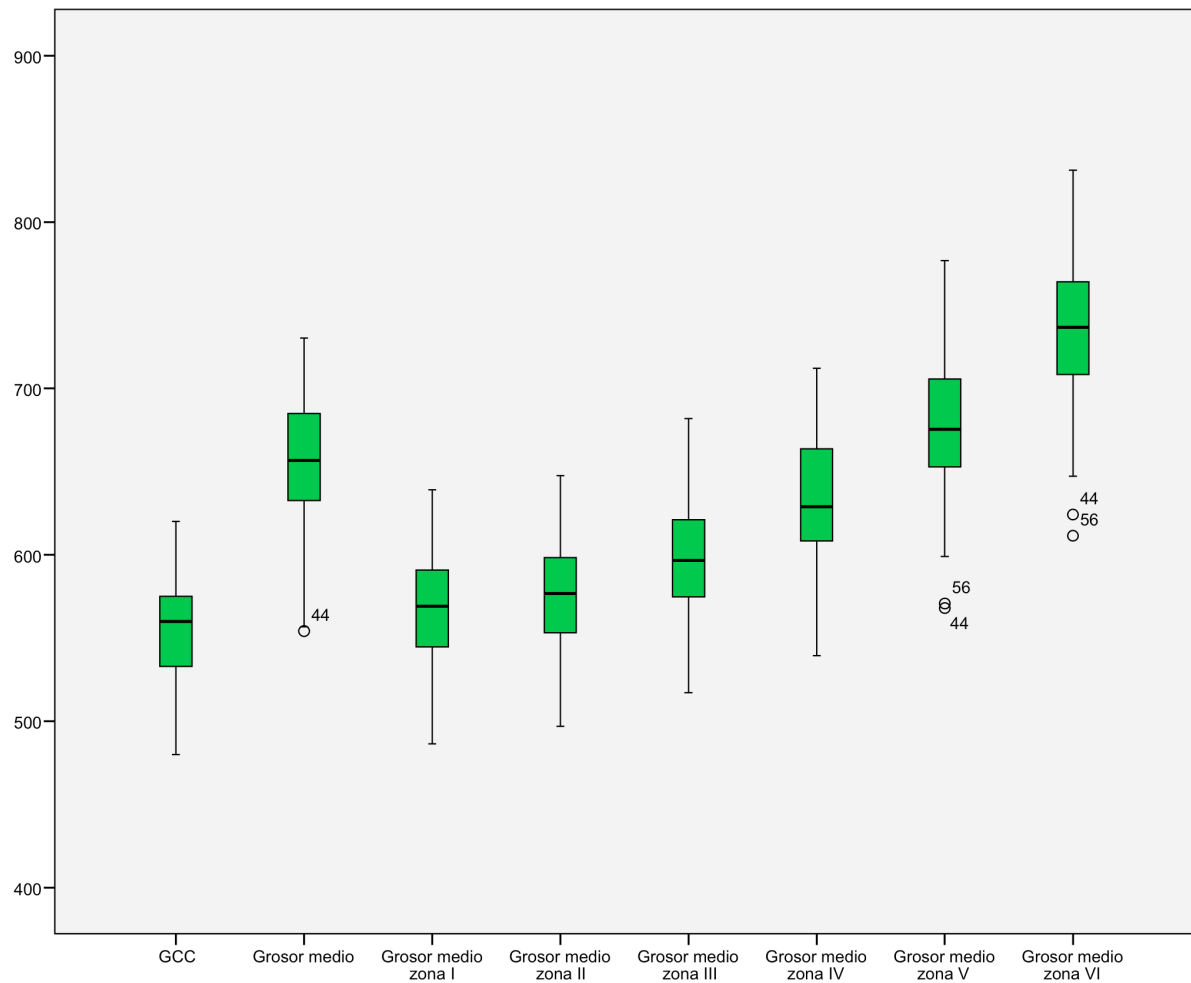


Figura 7.

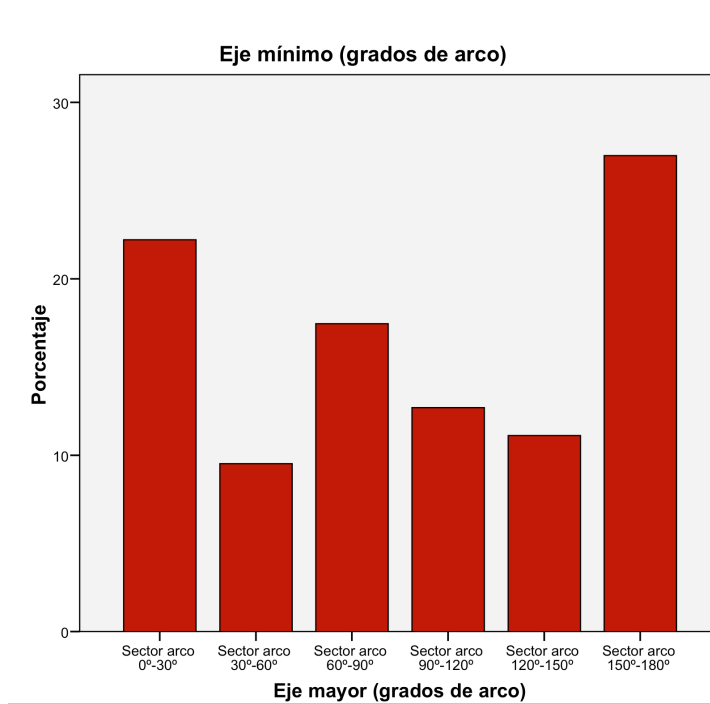


Figura 8.

β.-CASOS

En las tablas 4-6 y figuras 9-12 se puede ver la descripción de las variables en el grupo de los casos.

	Percentiles								
	10	20	30	40	50	60	70	80	90
TCD	15,22	16,74	18,10	19,14	19,60	20,12	21,02	21,88	23,78
TAG	12,00	14,00	15,00	15,40	16,00	17,00	18,00	19,00	22,00
Potencia eje menor	43,06	43,50	43,88	44,70	45,00	45,46	45,72	46,28	46,84
Potencia eje mayor	41,42	42,50	42,70	43,24	43,60	44,00	44,70	45,08	45,78
GCC	500,00	522,60	530,00	539,40	546,00	550,00	560,00	578,40	603,80
Grosor medio	570,94	596,01	605,14	616,08	631,24	643,91	650,30	671,38	694,37
Grosor medio zona I	496,79	513,00	525,32	534,96	544,73	563,82	576,70	586,75	607,33
Grosor medio zona II	507,67	523,32	535,70	543,17	553,47	572,81	584,52	597,54	616,87
Grosor medio zona III	524,09	543,49	559,88	567,16	577,50	592,36	602,08	615,17	638,57
Grosor medio zona IV	558,73	580,25	586,11	598,71	606,13	620,75	628,71	652,03	676,81
Grosor medio zona V	593,56	617,71	629,83	639,31	656,58	667,46	674,63	698,54	721,50
Grosor medio zona VI	635,17	664,02	680,12	701,64	711,98	728,47	745,15	760,49	795,09

Tabla 4.

	Media	Mediana	Desv. St	Percentiles		
				25	50	75
TCD	19,45	19,60	3,36	17,50	19,60	21,40
TAG	16,57	16,00	3,60	14,00	16,00	19,00
Potencia eje menor	44,95	45,00	1,54	43,65	45,00	46,10
Potencia eje mayor	43,72	43,60	1,62	42,65	43,60	44,85
GCC	546,68	546,00	37,42	527,00	546,00	570,00
Grosor medio	632,08	631,24	48,67	600,06	631,24	655,55
Grosor medio zona I	550,39	544,73	42,67	517,22	544,73	580,32
Grosor medio zona II	559,75	553,47	42,44	525,04	553,47	589,17
Grosor medio zona III	581,56	577,50	42,90	548,28	577,50	612,08
Grosor medio zona IV	613,48	606,13	45,88	584,09	606,13	638,95
Grosor medio zona V	655,64	656,58	50,95	623,04	656,58	682,95
Grosor medio zona VI	714,26	711,98	59,15	674,72	711,98	749,25

Tabla 5.

Orientación de eje mayor de la córnea		
	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Sector arco 0°-30°	15,4	15,4
Sector arco 30°-60°	15,4	30,8
Sector arco 60°-90°	21,5	52,3
Sector arco 90°-120°	16,9	69,2
Sector arco 120°-150°	12,3	81,5
Sector arco 150°-180°	18,5	100,0
Total	100,0	

Tabla 6.

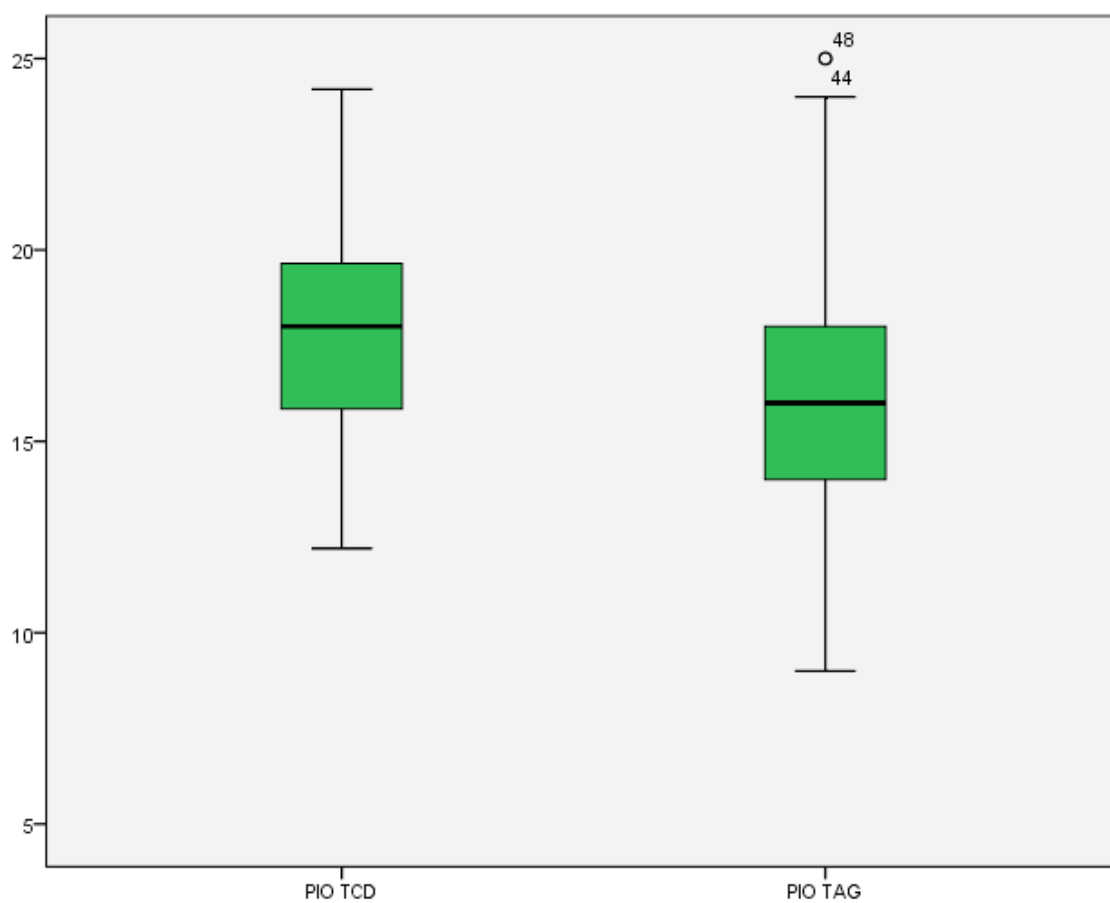


Figura 9.

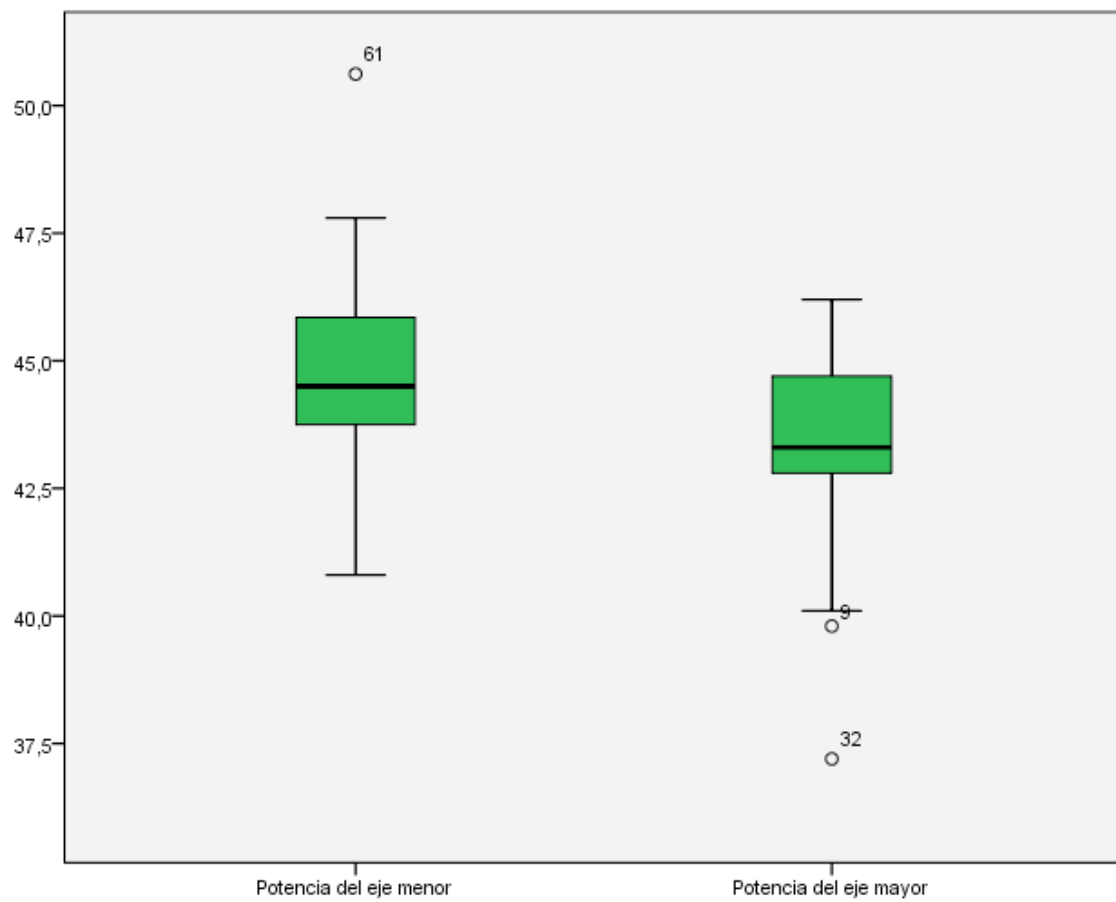


Figura 10.

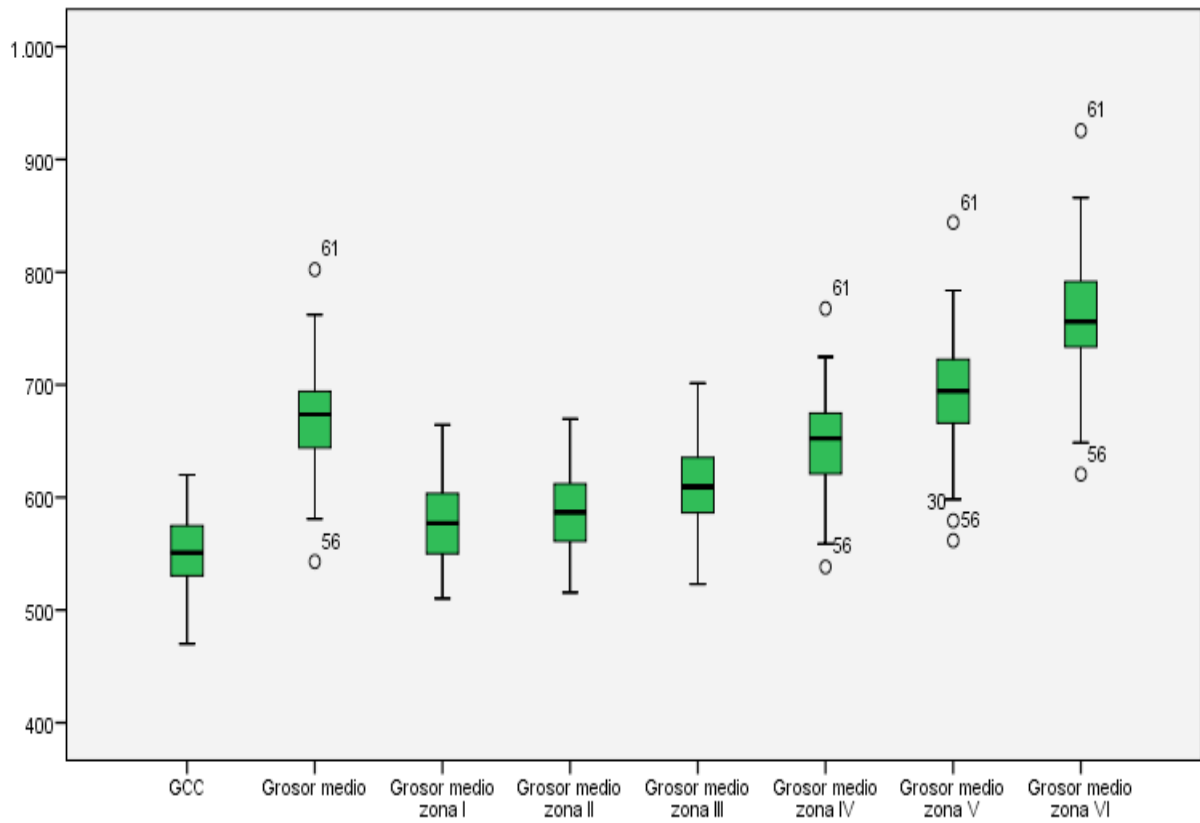


Figura 11.

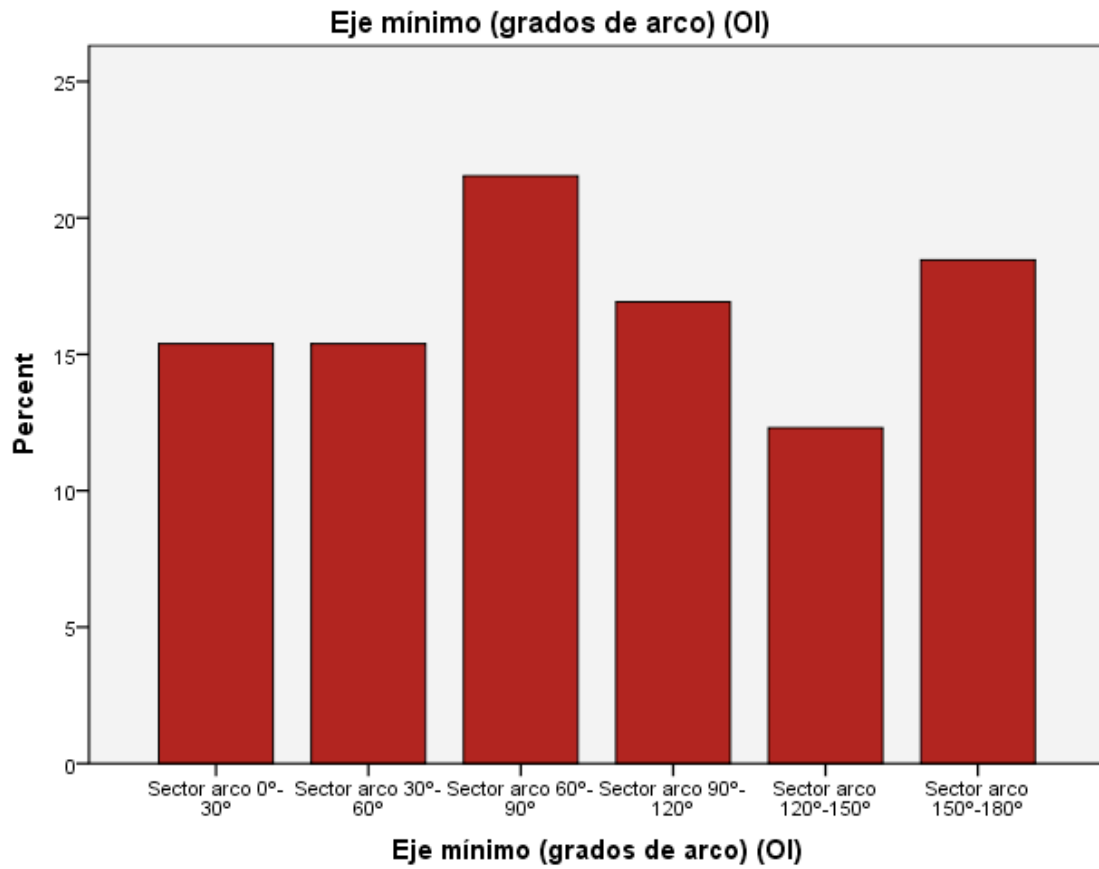


Figura 12.

E.-ACUERDO ENTRE LA TCD Y LA TAG.

El grado de concordancia (acuerdo) cuantificado mediante el CCI para acuerdo absoluto fue de 0,57 (intervalo de confianza al 95% (IC95%) 0,24-0,75).

La recta de regresión de Passing-Bablok entre las medidas de ambos instrumentos (X=TAG; Y=TCD) fue: $x=7,45+0,69y$

Lo que supone la presencia de un sesgo sistemático entre ambos instrumentos: $A=7,45$ (IC95%: 5,17-9,4) así como un sesgo proporcional: $B=0,69$ (IC95%: 0,57-0,83).

La figura 13 muestra la nube de puntos de la ecuación de la recta de regresión de Passing-Bablok.

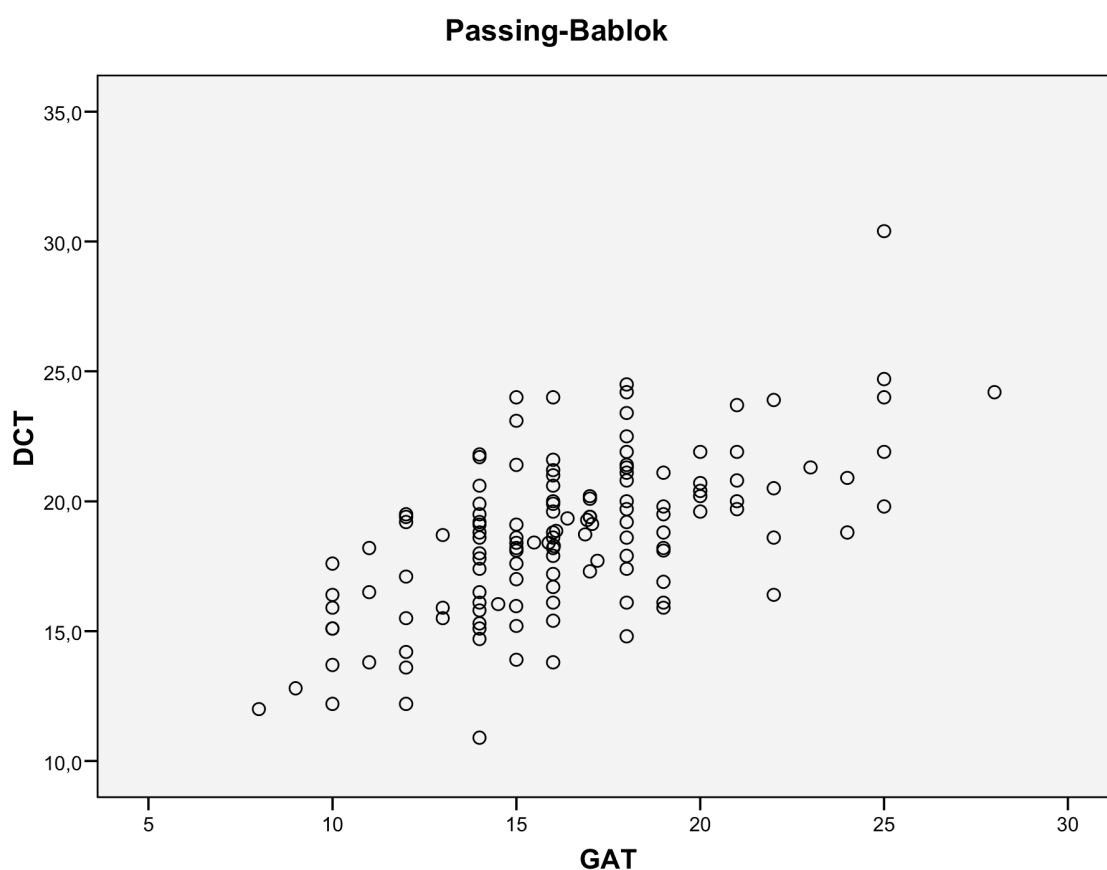


Figura 13.

Atendiendo a lo anterior y a modo de ejemplo, para una PIO de 20 registrada con el TAG, se esperaría encontrar una PIO de 21,54 con el TCD; para una PIO de 10 registrada con el TAG, se esperaría encontrar una PIO de 7,04 con el TCD.

A fin de establecer la relación de las diferencias de la medida entre ambos instrumentos con la magnitud de la PIO, se construyó una gráfica de Bland-Altman que puede verse en la figura 14.

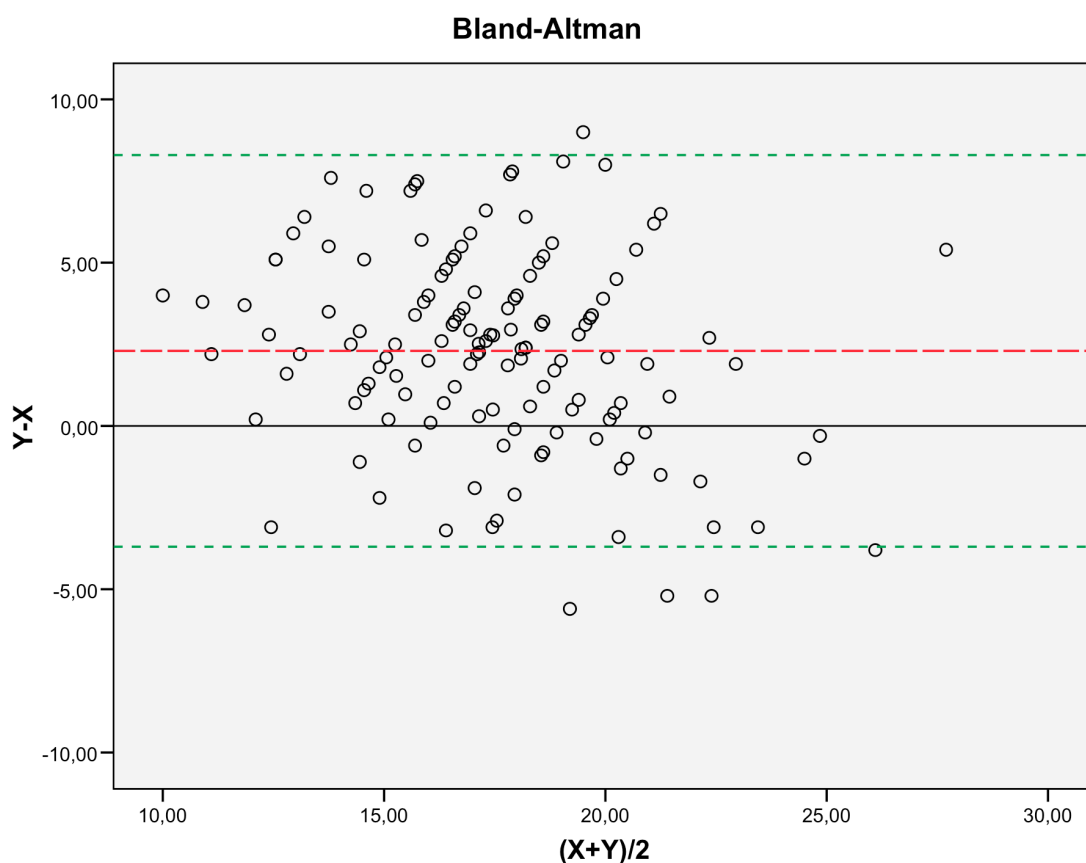


Figura 14: la línea roja se corresponde con la media (2,3) de la diferencia entre las medidas de la TAG y la TCD; las líneas verdes se corresponden con los límites de acuerdo al 95% (-3,7-8,3).

Se comprobó el supuesto de normalidad de las diferencias entre las medidas de los dos sistemas de tonometría merced a los tests de Kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilk y al examen del diagrama de caja (figura 15). En caso de existir un grado de acuerdo

aceptable, al tratarse de una muestra de 126 sujetos y confirmada la normalidad de la distribución de las diferencias entre la TAG y la TCD, menos de 7 casos deberían situarse por fuera de los límites de acuerdo al 95%; como se puede ver en la figura 14, sólo 1 sujeto excede el límite de acuerdo superior (-3,7) y 4 exceden el límite inferior (8,3). La pendiente de la recta de regresión obtenida al enfrenar la diferencia de las medidas de los dos instrumentos con la media de sus resultados no fue estadísticamente significativa al comprender su intervalo de confianza al 95% la unidad (0,99 IC95%: 0,71-1,43) lo que indica una ausencia de sesgo proporcional entre ambos sistemas en relación con la magnitud de la PIO (estimada esta como media entre las medidas de la TAG y la TCD).

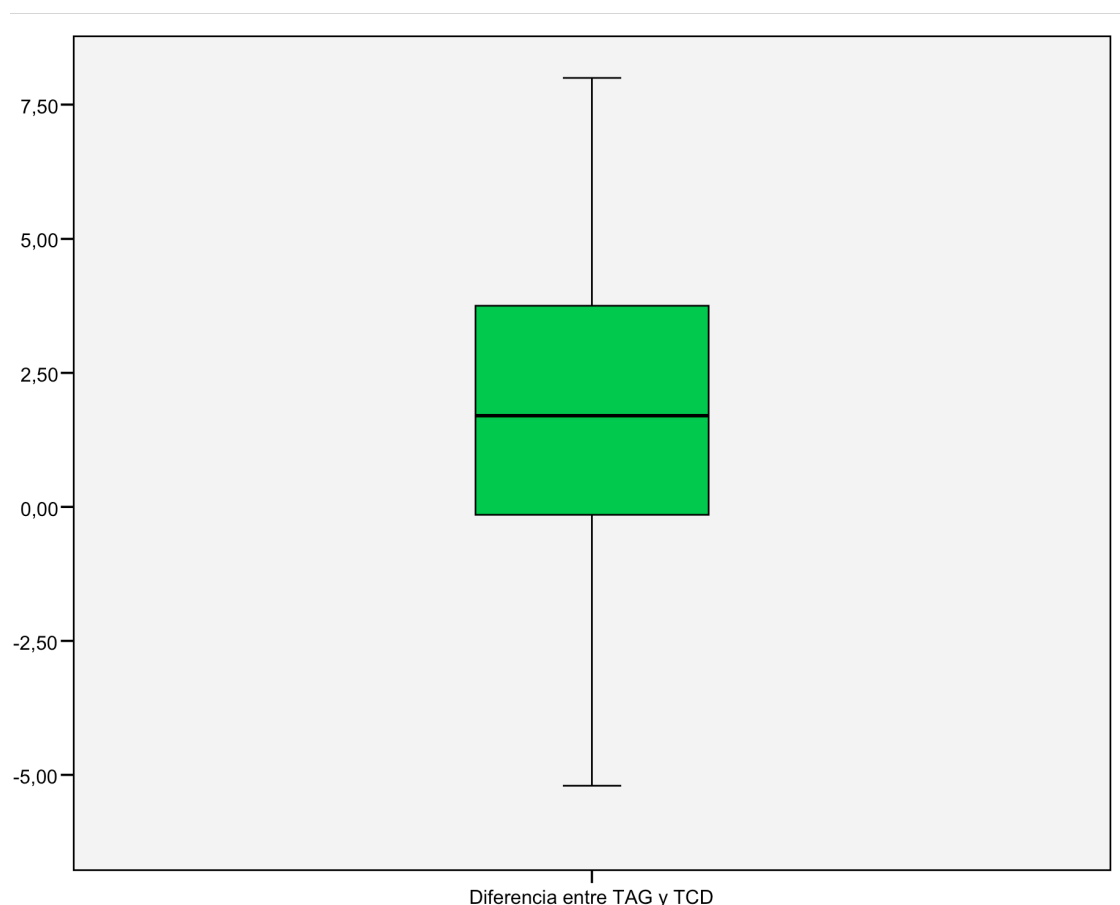


Figura 15.

F.-ANÁLISIS DEL EFECTO DE LAS VARIABLES CORNEALES EN LA PIO DETERMINADA MEDIANTE TCD Y TAG: MODELOS DE REGRESIÓN LINEAL.

F1.-MODELIZACIÓN DE LOS FENOMENOS DE INTERACCIÓN-CONFUSIÓN ENTRE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES DEL MODELO DE REGRESIÓN LINEAL.

En el caso de la TCD, la inclusión en el modelo de regresión de, además de todas las variables independientes, las interacciones de primer orden entre las mismas (producto), produjo un incremento en el coeficiente de determinación (R^2) de 0,15 que resultó no ser estadísticamente significativo ($p=0,49$) por lo que se descartó la presencia de fenómenos de interacción y/o interacción-confusión para este modelo.

En el caso de la TAG, la inclusión en el modelo de regresión de, además de todas las variables independientes, las interacciones de primer orden entre las mismas (producto), produjo un incremento en el coeficiente de determinación (R^2) de 0,103 que resultó no ser estadísticamente significativo ($p=0,84$) por lo que se descartó la presencia de fenómenos de interacción y/o interacción-confusión para este modelo.

F2.-SELECCIÓN DE LA MEJOR ECUACIÓN DE REGRESIÓN.

En base al coeficiente de determinación ajustado (R^2 -ajustado) se seleccionó de forma automática la mejor ecuación de regresión para los dos modelos de regresión lineal multivariante (TAG y TCD).

Los parámetros de las dos ecuaciones de regresión pueden verse en las tablas 7 y 8.

Variables	Coef B	Sig. Coef B	IC95% B-	IC95% B+	Coef β
GCC	0,041	0,031	0,004	0,079	0,331
Grosor II	-0,042	0,013	-0,075	-0,009	-0,383

Tabla 7: coeficientes de la ecuación de regresión del modelo para la TAG. B: coeficiente de regresión; Sig. Coef B: significación estadística del coeficiente de regresión; IC95%-: extremo inferior del intervalo de confianza de B al 95%; IC95%+: extremo superior del intervalo de confianza de B al 95%; Coef β : coeficiente de regresión estandarizado; Grosor II: grosor medio zona II.

Variables	Coef B	Sig. Coef B	IC95% B-	IC95% B+	Coef β
Grosor II	-0,218	0,024	-0,407	-0,031	-2,871

Tabla 8: coeficientes de la ecuación de regresión del modelo para la TCD. Véanse las leyendas de la tabla 7.

Así la ecuación de regresión lineal para la TAG resulta:

$$TAG=17,289+0,041*GCC-0,042*(Grosor\ medio\ zona\ II).$$

Y la ecuación de regresión lineal para la TCD:

$$TCD=24,494-0,218*(Grosor\ medio\ zona\ II).$$

F3.-COMPROBACIÓN DE LA VALIDEZ DE LOS MODELOS DE REGRESIÓN LINEAL. ANÁLISIS DE LOS RESIDUALES.

α .-Identificación de valores alejados en la variable dependiente: En la TCD, 2 casos presentaron un valor en el residual externamente estudentizado situado por fuera del intervalo ± 2 siendo respectivamente 2,12 y -2,11; el primero presentaba una PIO con TCD de 24,0 y el segundo de 11,2. En la TAG, 3 casos presentaron un valor en el residual externamente estudentizado situado por fuera del intervalo ± 2 siendo respectivamente 2,61; -2,26 y 2,09; el primero presentaba una PIO con la TAG de 24 mmHg, el segundo de 10 mmHg y el tercero de 23.8 mmHg. En los dos casos (TAG y TCD) el porcentaje fue menor de 5% estando los valores por fuera del intervalo ± 2 muy próximos a los límites del mismo y, además, los valores de la variable dependiente se situaban dentro de un rango normal por lo que no se precedió a depurar los casos citados.

β .-Detección de valores alejados en las variables independientes (predictoras): el valor de $2 \cdot (q+1)/n = 26/126 = 0,206 \quad \forall q=12$ (número de variables predictoras) es el límite por debajo del cual deben situarse los valores de influencia centrados en caso de no representar valores alejados en las variables independientes.

Sólo 1 caso cuyo valor es 0,22 supera este límite en el caso de la TAG; el examen de ese caso reveló que presentaba el valor más alto de GCC (610 μm) lo que probablemente justifica el valor de influencia centrado; tratándose de un valor paquimétrico dentro de un rango normal, se decidió mantener el caso en el análisis.

Ningún caso excedió el límite citado en el caso de la TCD.

γ .-Detección de los valores alejados que afectan sustancialmente a las estimaciones de los parámetros del modelo (valores influyentes): ningún caso superó los puntos de corte de la distancia de Cook, los estadísticos DFBETAS y DFFITS y la razón de covarianzas.

δ .-Comprobación del supuesto de normalidad: los test de Saphiro-Wilk y Kolmogorov Smirnov no revelaron vulneración alguna del supuesto de normalidad de los residuales estandarizados. Las figuras 16 y 17 muestran los diagramas de caja de la distribución de estos residuales para el modelo de la TCD y TAG respectivamente.

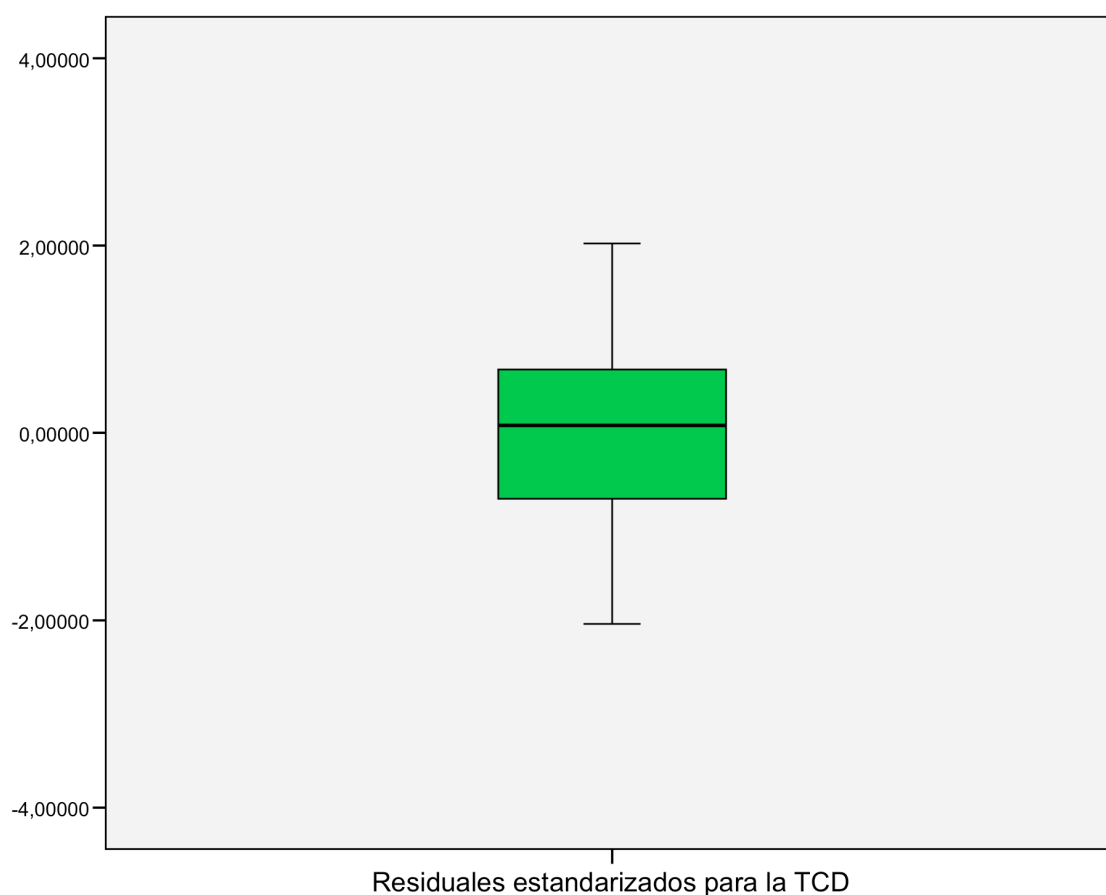


Figura 16.

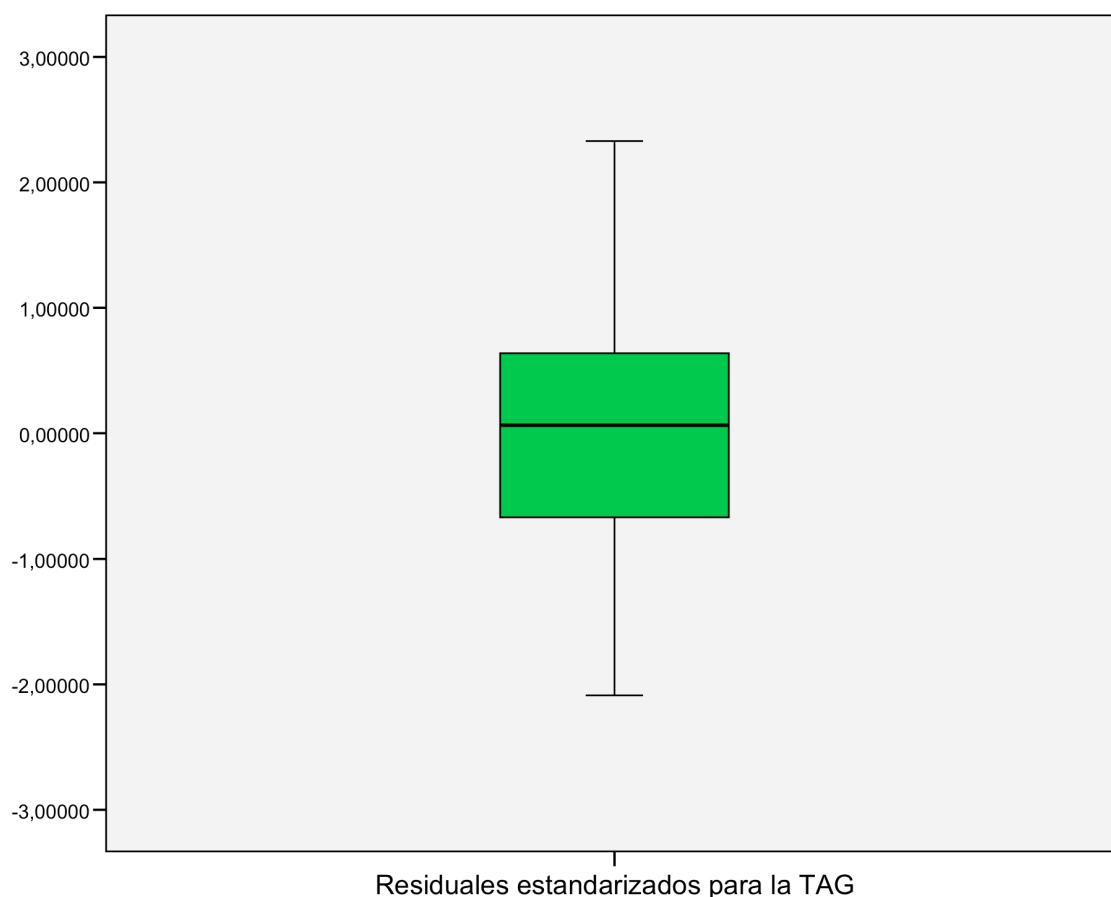


Figura 17.

ε.-Comprobación de los supuestos de linealidad y homocedasticidad: Los gráficos 18-21 muestran la representación de los residuales externamente estudentizados en función de los valores previstos estandarizados y en función de las variables predictoras para los dos modelos de regresión lineal. Del examen de la representación de los residuales externamente estudentizados frente a las variables predictoras se evidenció la ausencia de vulneración del supuesto de linealidad y homocedasticidad. El examen del grafico de los residuales externamente estudentizados frente a los valores previstos estandarizados puso de manifiesto un patrón aproximadamente aleatorio en torno al valor 0 de los residuales externamente estudentizados permitiendo, igualmente, asumir la linealidad y homocedasticidad.

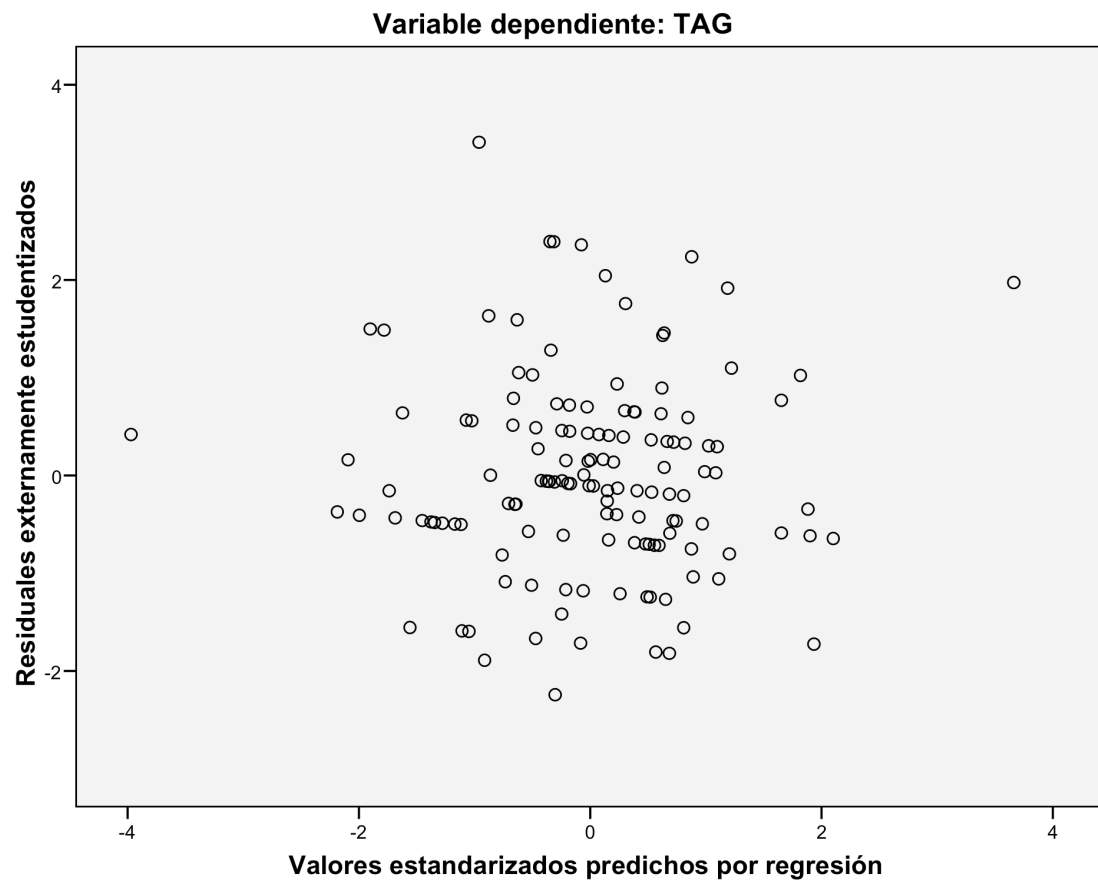


Figura 18.

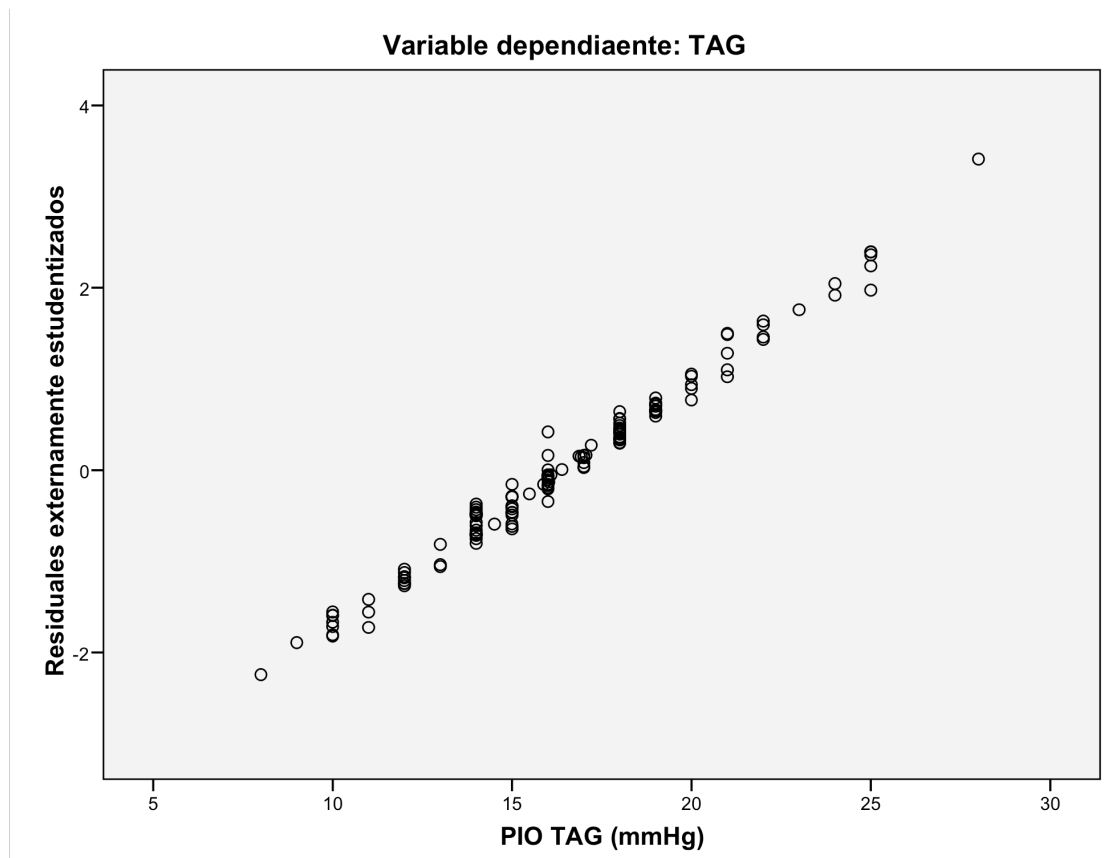


Figura 19.

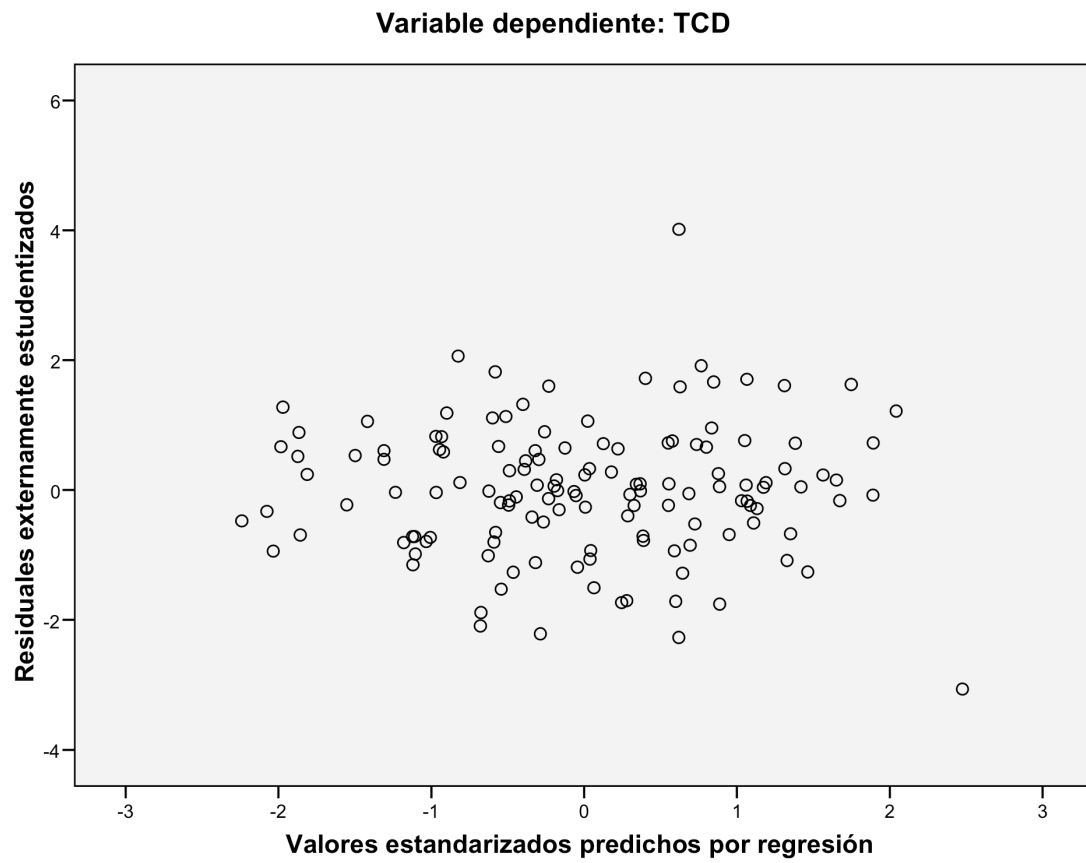


Figura 20.

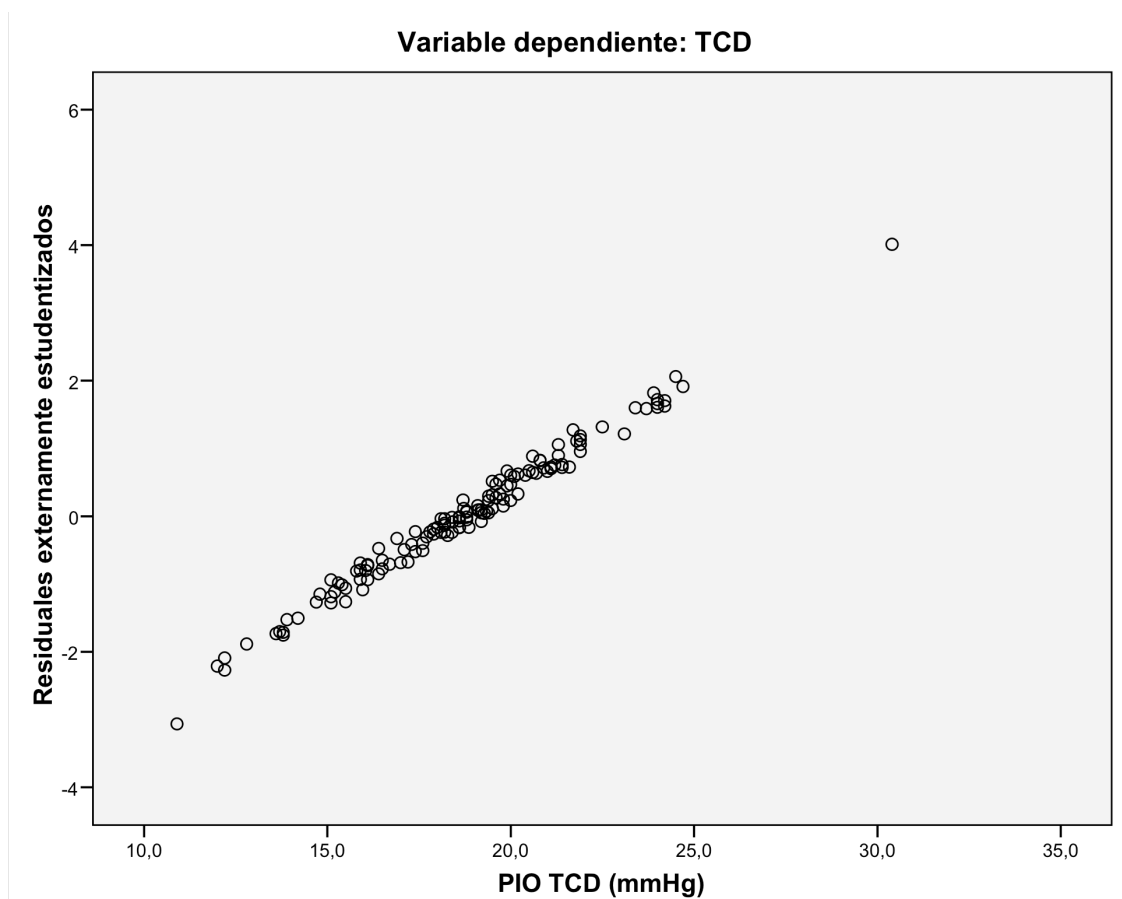


Figura 21.

ζ.-Comprobación del supuesto de independencia:

ζ.1)TAG: el resultado de la prueba de Durbin-Watson fue 1,88 que por su proximidad a 2 nos permitió asumir la ausencia de autocorrelación en los valores de la variable dependiente. En la figura 22 se representaron gráficamente los residuales de cada sujeto en función de los residuales del sujeto anterior; la aleatoriedad de la nube de puntos permite, junto con el resultado de la prueba de Durbin-Watson, asumir la independencia de los valores de la variable dependiente.

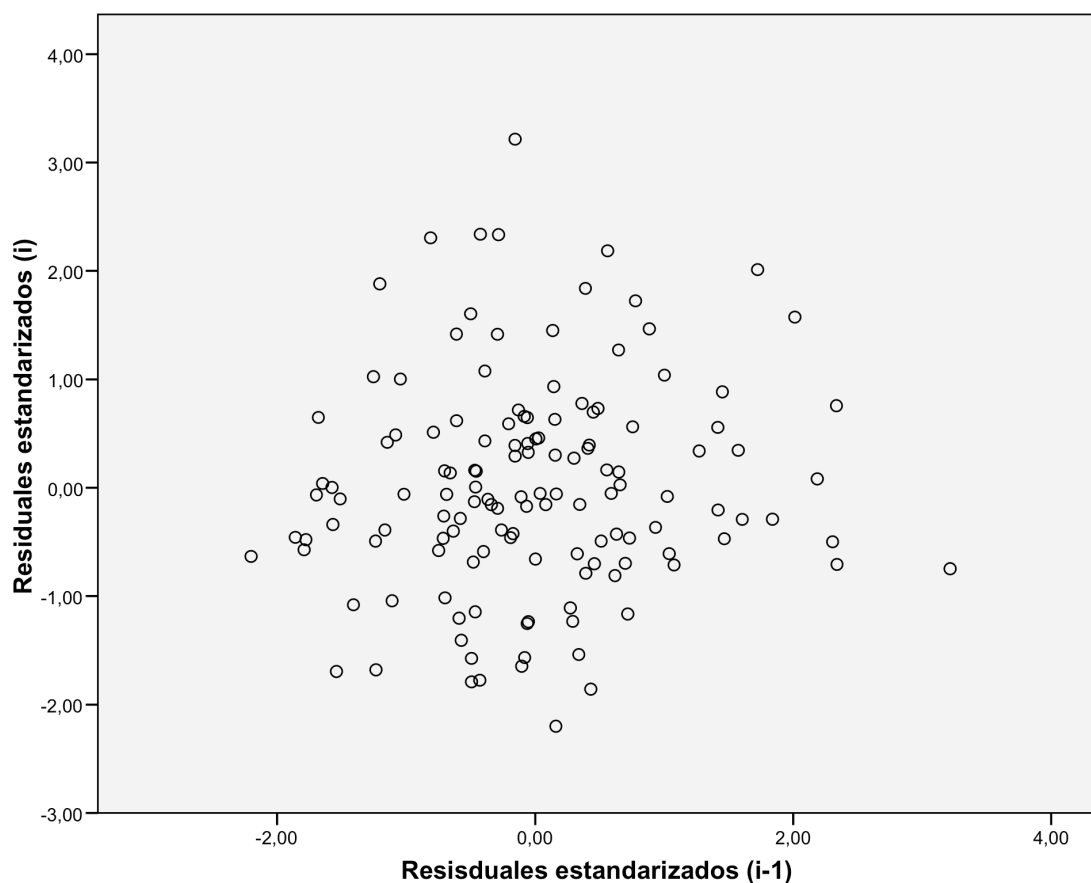


Figura 22: representación de los residuales de cada sujeto en función de los residuales del sujeto anterior para el modelo de regresión lineal de la TAG.

ξ.2)TCD: el resultado de la prueba de Durbin-Watson fue 1,9 que por su proximidad a 2 nos permitió asumir la ausencia de autocorrelación en los valores de la variable dependiente. En la figura 23 se representaron gráficamente los residuales de cada sujeto en función de los residuales del sujeto anterior; la aleatoriedad de la nube de puntos permite, junto con el resultado de la prueba de Durbin-Watson, asumir la independencia de los valores de la variable dependiente.

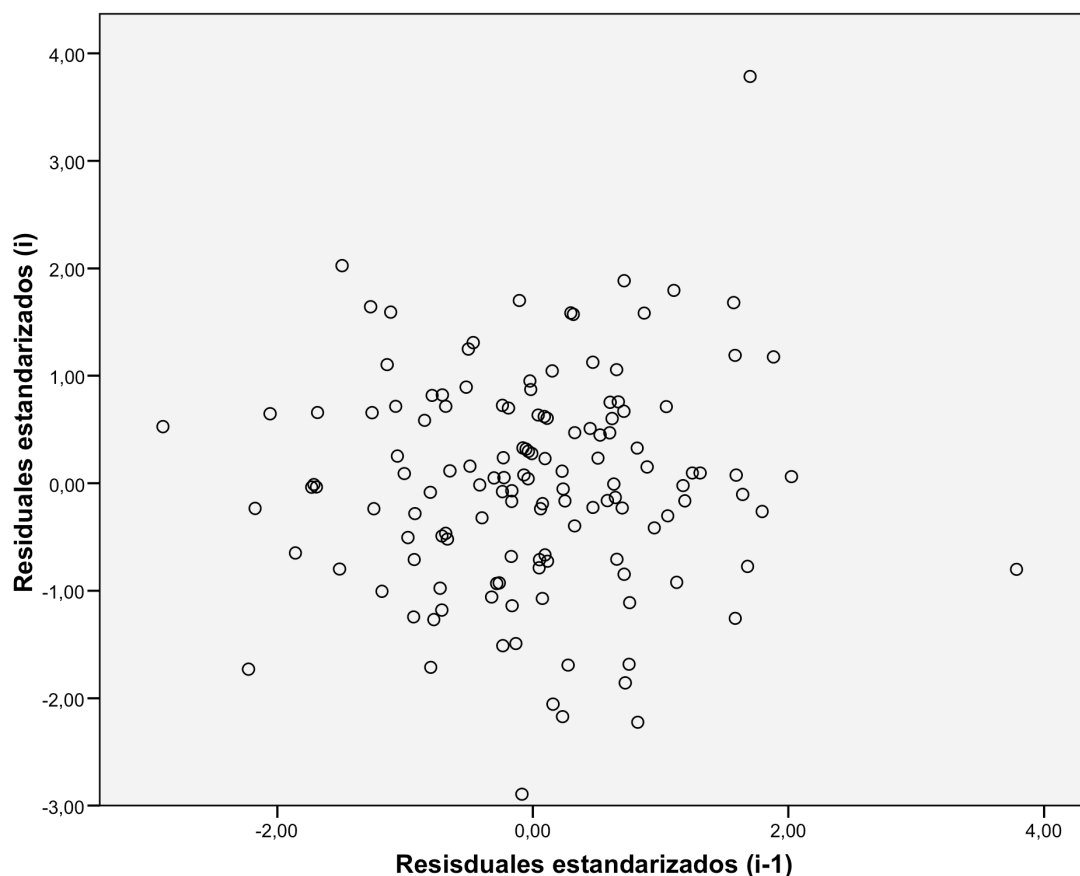


Figura 23: representación de los residuales de cada sujeto en función de los residuales del sujeto anterior para el modelo de regresión lineal de la TCD.

η .-Detección de colinealidad en las variables predictoras: en el caso de la TCD, el valor del VIF para la variable independiente (grosor medio de la zona II) fue 1,01 lo que permitió descartar la presencia de colinealidad. En el caso de la TAG, el VIF fue 1,5 para las dos variables independientes (GCC y grosor medio de la zona II) descartándose también así la presencia de fenómenos de colinealidad en este modelo de regresión lineal.

Los resultados de los análisis de los residuales de los dos modelos de regresión lineal propuestos, nos permitieron afirmar que ambos son validos, descartándose la necesidad de emplear transformaciones algebraicas.

G.-COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES CORNEALES ENTRE CASOS Y CONTROLES.

G1)COMPARACIÓN DE LAS MEDIAS DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS.

Al haberse comprobado que las variables cuantitativas no vulneran los supuestos de normalidad (Kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilk) y dado el tamaño muestral, el test empleado para comparar las medias de las variables cuantitativas fue un t-test para muestras independientes. La comparación de las variables entre los normales y los glaucomas (se asumió homecedasticidad de las dos muestras merced al test de Levene) reveló la presencia de diferencias estadísticamente significativas en la media del grosor y las medias de los grosores de los sectores I al VI; no existieron diferencias estadísticamente significativas en las potencias queratométricas ni en el CCT determinado mediante paquimetría ultrasónica. En la tabla 9 se muestran las diferencias de las variables entre las dos poblaciones y su intervalo de confianza. En la figura 24 se muestra la distribución de las variables en las que existió diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos poblacionales (grosores medio de toda la córnea y grosores medios de la las zonas I a VI).

t-test para muestras independientes

	Diferencias: controles menos casos			
	valor de p	Diferencia media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia	
			Límite inferior	Límite superior
Potencia eje menor	,307	-,30	-,87	,28
Potencia eje mayor	,733	-,10	-,68	,48
GCC	,171	8,39	-3,66	20,45
Grosor medio	,005	22,20	6,82	37,58
Grosor medio zona I	,016	16,96	3,21	30,71
Grosor medio zona II	,021	16,17	2,47	29,87
Grosor medio zona III	,026	15,88	1,96	29,80
Grosor medio zona IV	,016	18,31	3,51	33,11
Grosor medio zona V	,009	22,00	5,63	38,38
Grosor medio zona VI	,031	20,62	1,93	39,31

Tabla 9.

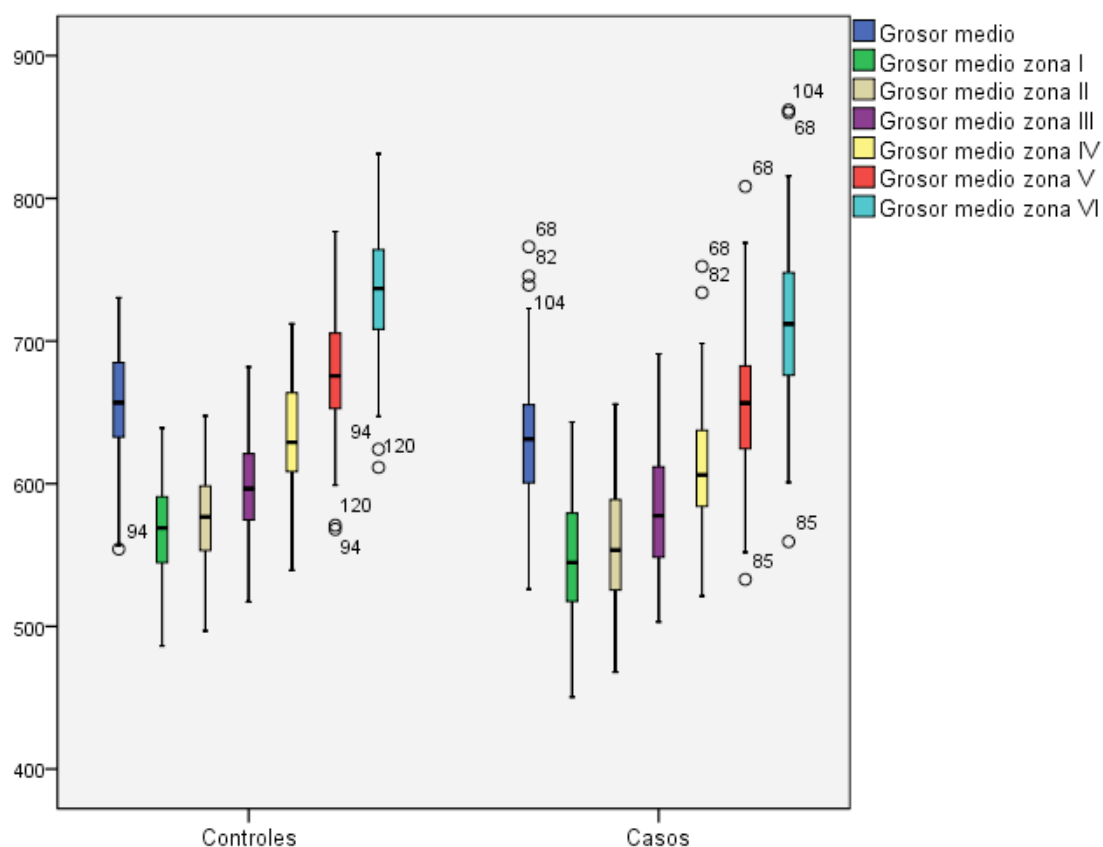


Figura 24.

G2)ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS DE LA ORIENTACIÓN DEL EJE MAYOR DE LA CORNEA.

El test de Mann-Whitney no reveló diferencias estadísticamente significativas en la orientación de el eje mayor de la córnea ($U=1976$; $p=0,73$).

G3) MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA ESTABLECER LA CAPACIDAD DISCRIMINANTE ENTRE CASOS Y CONTROLES DE LAS VARIABLES CORNEALES.

α .-ANÁLISIS DE LOS FENOMENOS DE INTERACCIÓN-CONFUSIÓN.

Este modelo de regresión demostró que las interacciones de primer orden (producto) entre las variables predictoras no eran estadísticamente significativas; la estratificación en cuartiles reveló la ausencia de confusión entre las variables predictoras.

β .-RESULTADOS DEL MODELO.

El modelo de regresión logística para determinar la capacidad discriminante (entre controles sanos y casos de POAG) de las variables corneales estudiadas, empleando como criterio de selección de la mejor ecuación de regresión, el AUC de la curva ROC, reveló como significativas, la media del grosor corneal y los grosores medios de los sectores IV y VI. Los parámetros de este modelo de regresión se muestran en la tabla 10; el AUC de la curva ROC (Figura 25) de este modelo fue 0,711 (IC 95%: 0,622-0,801). La sensibilidad de este modelo para diagnosticar POAG fue del 67,7% y su especificidad del 63,5%.

	OR	Sig.	IC95%- OR	IC95%+ OR
Grosor medio	0,91	0,004	0,85	0,97
Grosor medio zona IV	1,09	0,005	1,03	1,15
Grosor medio zona VI	1,05	0,006	1,01	1,08

Tabla 10. OR: razón de Odds; Sig.: valor de significación (p); IC95%- OR: límite inferior del intervalo de confianza al 95% de la razón de Odds; ic95%+ OR: límite superior del intervalo de confianza al 95% de la razón de Odds.

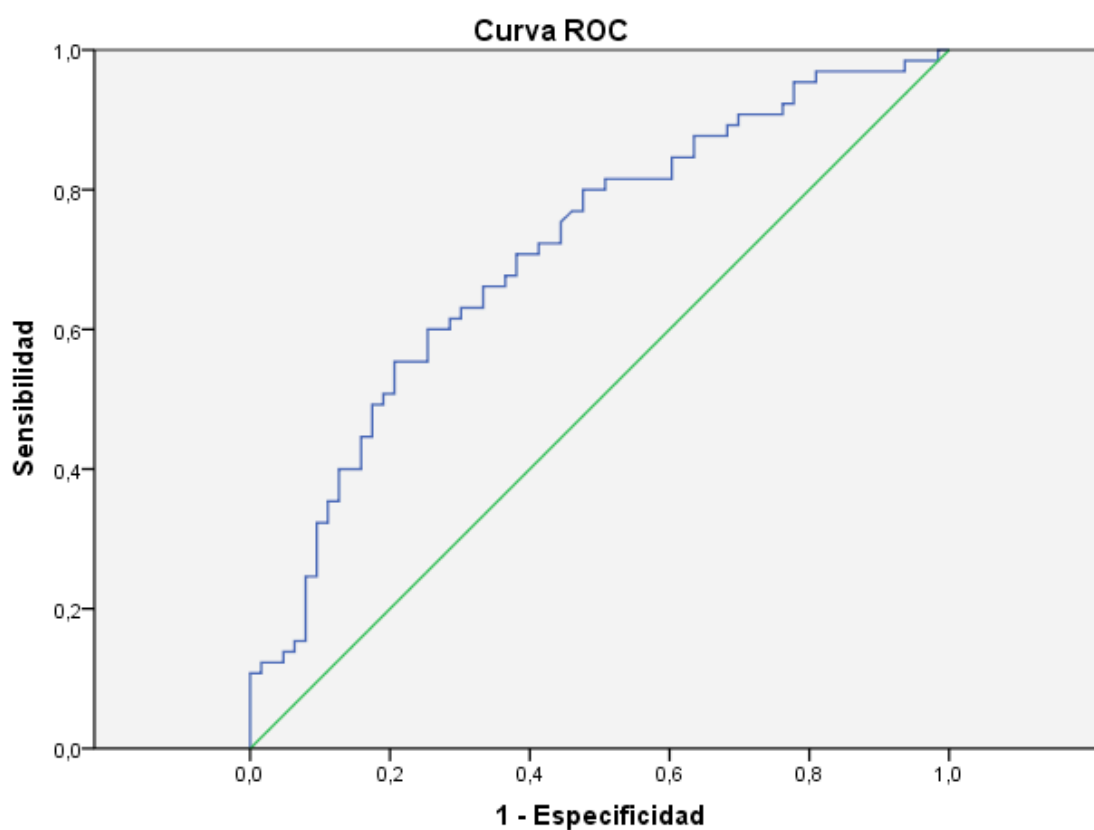


Figura 25.

γ.-ANÁLISIS DE LA VALIDEZ DEL MODELO DE REGRSIÓN LOGÍSTICA.

γ.1.-Identificación de valores alejados en la variable dependiente: en un caso el residual externamente estudentizado fue de 2,101.

γ.2.-Detección de valores alejados en las variables independientes (predictoras): en ningún caso se supero el valor de influencia centrado de 0,039 calculado a partir de $2 \cdot (q+1)/n$.

γ.3.-Detección de los valores alejados que afectan sustancialmente a las estimaciones de los parámetros del modelo (valores influyentes): en ningún caso la distancia de Cook supero el punto de corte de 0,016 calculado a partir de $4/(n-q)$. El estadístico DFBETAS tampoco superó el valor $2/\sqrt{n}$.

γ.4.-Comprobación del supuesto de linealidad: en la figura 26 se puede ver la representación del logit contra las variables predictoras poniéndose de manifiesto que no existe vulneración manifiesta del supuesto de normalidad.

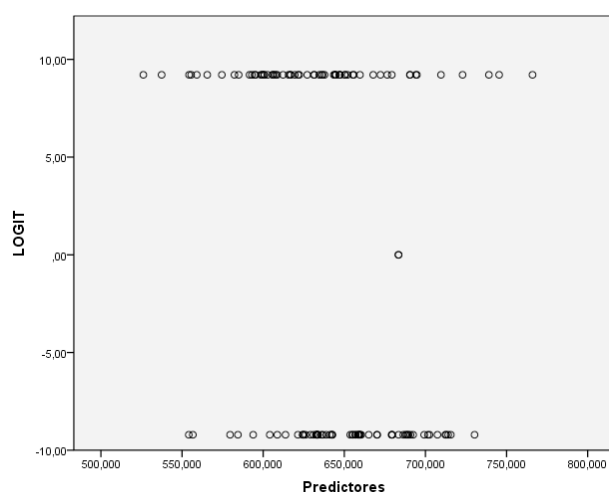


Figura 26.

γ.5.-Prueba de bondad de ajuste: la prueba de Hosmer y Lemeshow no mostró discrepancias estadísticamente significativas entre las probabilidades encontradas en la muestra y las predichas por el modelo ($\chi^2=2,641$; $p=0,96$).

DISCUSIÓN

En el momento actual, la TAG sigue erigiéndose como el patrón de referencia en el ámbito de la tonometría ocular.¹⁻⁴⁰ Goldmann basó su sistema de tonometría en una modificación de la ley de Maklakov-Fick, también conocida como ley de Imbert-Fick, según la cual, una fuerza externa apuesta contra la superficie de una esfera es igual a la presión en el interior de la esfera multiplicada por el área aplanada. Los supuestos de este principio exigen que la esfera sea perfectamente esférica, que sea seca, perfectamente flexible y de paredes infinitamente finas. Evidentemente la cornea humana no cumple ninguno de estos prenotandos, hecho que ha determinado que las medidas de la TAG estén condicionadas por diferentes parámetros oculares entre los cuales, sin duda, destaca el grosor corneal.^{1-40, 151-155}

Si bien no existe una univocidad completa al respecto, numerosos estudios han puesto de manifiesto la importancia del GCC como condicionante de las medidas de la PIO hechas con la TAG. No obstante, la experiencia acumulada a lo largo de años de estudio ha revelado como ineficaces los nomogramas desarrollados para corregir la PIO determinada mediante la TAG a partir del GCC, lo que no hace sino sugerir que este es sólo uno de los factores que pueden confundir las medidas de aquella.¹⁻⁴⁰

El afán por superar la dependencia de las medidas de la TAG de diferentes factores corneales, entre los que, insistimos, prima el GCC, ha determinado en los últimos años un, nos atreveríamos a decir que, impresionante desarrollo tecnológico que se ha materializado en el desarrollo de nuevos sistemas de tonometría ocular; entre estos destacan el analizador de respuesta ocular,⁴¹ la tonometría de rebote⁷ y la tonometría de contorno dinámico o de Pascal.^{7-10, 42-68} Esta última, pese a no destacar por su versatilidad dada la dificultad para obtener medidas fiables en córneas muy irregulares,

parece revelarse como una opción prometedora al mostrarse sus medidas, cuando menos, más independientes de las características corneales que las obtenidas con los restantes tonómetros.^{7-10, 42-68}

El TCD ha sido ampliamente analizado en diversos estudios habiéndose comprobado que se trata de un tonómetro altamente reproducible.^{7-10, 42-68} El acuerdo entre la TCD con la TAG, así como su dependencia de las variables corneales, han sido también estudiados; así, Realini et al,¹⁰ compararon las medidas de la TAG y TCD en poblaciones de normales y glaucomatosos encontrando en la primera, una correlación débil entre la TAG y el GCC pero independencia de la TCD; en los glaucomatosos, estos autores no encontraron relación de las medidas de la TAG con el GCC pero sí una débil asociación inversa entre la TCD y la paquimetría. Lanza et al,¹⁸⁷ encontraron que las diferencias entre las medidas de los dos instrumentos estaban afectadas por el GCC pero no por los radios corneales. Jordao et al,¹⁸⁸ en una muestra de sujetos normales, encontraron una correlación fuerte entre el GCC y la TAG y, a diferencia de lo observado por nosotros, una correlación débil entre la TCD y el GCC. Halkiadakis et al,¹⁸⁹ sorprendentemente, no encontraron correlación entre el GCC con la TAG y la TCD en una población de pacientes glaucomatosos e hipertensos oculares. Hamilton et al,¹⁹⁰ encontraron una correlación débil entre las diferencias entre TAG y TCD con los cambios en el grosor corneal derivados del edema secundario al uso de lentes de contacto (las variaciones de GCC en relación al uso de las lentes de contacto presentaban una media de 48,3 μm DE 14,4 μm). Milla et al,¹⁹¹ encontraron que la concordancia óptima (CCI de 0,54) entre los dos instrumentos, se daba con GCC entre 540 y 545 μm pero disminuía drásticamente por fuera de estos valores. Cerruti et al,¹⁹² no encontraron correlación entre la TCD y el GCC pero sin embargo, sí observaron que las medidas de este instrumento estaban influidas por la curvatura corneal.

Contrariamente a lo anterior, Grieshaber et al,¹⁹³ observaron similar influencia del GCC sobre la TAG y la TCD.

Como se puede deducir de todo lo anterior, no existe consenso en la literatura científica acerca de la dependencia de la TCD respecto al GCC y queratometría; aun más, lo antedicho sirve para constatar la ausencia de univocidad en lo relativo a la relación de la TAG respecto a estos parámetros.

Nuestros resultados al respecto evidencian un acuerdo global moderado entrabos sistemas (CCI de 0,57) y la presencia de diferencias tanto sistemáticas como proporcionales que determinan que para PIOs altas la TCD tiende a la sobreestimación mientras que sus medidas subestiman las de la TAG cuando la PIO es baja; el mejor acuerdo entre los dos instrumentos se produciría aproximadamente sobre 11 mmHg. En lo relativo a la dependencia de las medidas de la TAG y TCD de los parámetros corneales clásicamente estudiados (el GCC y la queratometría), hemos encontrado una afectación de la TAG por GCC incrementándose sus lecturas con el grosor mientras que la TCD se reveló como totalmente independiente de estas características corneales.

Si antes aludíamos al despliegue tecnológico habido en los últimos años en el ámbito de la tonometría, no puede sino sorprendernos que este no haya coincidido con otro similar en el campo de la paquimetría. A este respecto, no podemos olvidar que esta es el principal condicionante de las medidas de la tonometría clásica. Así, resulta sorprendente a nuestro juicio que, a día de hoy, el método más difundido para registrar el GCC sea la PU,^{69, 70} tratándose de un sistema cuyo procedimiento de registro se nos antoja un tanto burdo, habida cuenta de que depende del emplazamiento que se hace “a ojo” de la sonda del paquímetro en el centro de la córnea estando también la verticalidad de dicha sonda sujeta a la pericia y criterio del examinador. Los recientes avances en el ámbito de la paquimetría, si bien muy interesantes, son más una

consecuencia del desarrollo de nuevos sistemas creados para el campo de la cirugía refractiva y del diagnóstico por imagen del segmento anterior que un producto de la investigación en el campo del glaucoma;⁷¹⁻⁹² así, los glaucomatólogos hemos utilizado las medidas de grosor corneal que se pueden obtener, entre otros, de sistemas como el OCT y el Pentacám;⁷¹⁻⁹² precisamente, este último instrumento incorpora un software para calcular de forma automática tres parámetros relacionados con el concepto clásico de GCC: el grosor corneal en el eje pupilar, el grosor corneal en el ápex corneal y el grosor corneal mínimo; nosotros hemos comparado las medidas de GCC estimadas mediante PU con los grosores antedichos proporcionados por el Pentacám, encontrando que, pese a no ser estimaciones intercambiables al existir diferencias tanto sistemáticas como proporcionales, su influencia en las medidas de la PIO, hechas tanto con TAG como con TCD, no varía de forma estadísticamente significativa en función de si su cálculo se hace mediante PU o Pentacám (a través de los 3 parámetros descritos que proporciona este instrumento); este hecho, además de resultar sorprendente en nuestra opinión, habla a favor de la vigencia de la PU pese a las objeciones metodológicas a las que antes hemos aludido; además de lo anterior, nuestros resultados muestran un excelente acuerdo entre los tres parámetros del Pentacám con coeficientes de correlación intraclase superiores a 0,95 en conjunto y para cada par de comparación no siendo significativas ni las diferencias sistemáticas ni las proporcionales hechos que ponen de manifiesto que, en la práctica grosor mínimo, grosor en el eje pupilar y grosor en el ápex corneal son parámetros intercambiables⁵.

⁵ Borrego-Sanz L, Sáenz-Francés-San-Baldomero F, Santos-Bueso E, Martínez-de-la-Casa, JM, Fernández-Vidal A, Méndez-Hernández C, García-Sánchez J, García-Feijoo J. Comparison of the effect of central corneal thickness determined by ultrasound pachymetry and by Pentacám on goldmann applanation tonometry and on dynamic contour tonometry. World Glaucoma Congress. Paris France, del 28 de junio al 2 de julio de 2011.

Sáenz-Francés San Baldomero F, Borrego Sanz L, Martínez de la Casa JM, Fernández Vidal A, Santos Bueso E, Méndez Hernández CD, García Feijoo J, García Sánchez J. Comparación del efecto del grosor corneal central determinado mediante paquimetría ultrasónica y Pentacám en la tonometría de

Sorprendente resulta también, el limitadísimo número de estudios diseñados en el ámbito del estudio del glaucoma en los que además del GCC se considere el grosor corneal de otro punto diferente del centro. Este hecho llama, en nuestra opinión, aun más la atención si consideremos el área de la superficie corneal y el área de contacto de los TCD y TAG. Rüfer et al,¹⁹⁴ compararon el GCC con el grosor corneal situado a 3 mm del ápex corneal en cuatro cuadrantes corneales entre pacientes afectados de GPAA, hipertensos oculares y voluntarios sanos encontrando que, mientras que el GCC era significativamente menor en los glaucomas, esta tendencia no resultó significativa para la medida de grosor excéntrica. Jordan et al,¹⁹⁵ compararon el GCC y el grosor corneal paracentral (4 cuadrantes) entre una muestra de hipertensos oculares y otra de pacientes afectados de glaucoma normotensivo encontrando valores significativamente inferiores en todas las medidas en el grupo de glaucoma. Amaral et al,¹⁹⁶ estudiaron la influencia del GCC y del grosor corneal periférico sobre las medidas de PIO del tonopén encontrando que ambos grosores afectan a las lecturas de este instrumento. Mohamed-Noor et al,¹⁹⁷ estudiaron la correlación entre el GCC y el grosor escleral anterior encontrando que esta era estadísticamente significativa en pacientes afectados de glaucoma normotensivo pero no en hipertensos oculares o enfermos de GPAA.

Precisamente el hecho de entender la importancia del grosor corneal como algo no limitado a un punto central de aproximadamente 1 μm^2 de área, es la idea que ha animado el diseño de este trabajo. Más aun, habida cuenta de que la TAG (así como la TCD) realizan sus mediciones contactando con un cierto área corneal, nuestro criterio inicial fue no considerar grosores puntuales, a parte del GCC por su sabida importancia, sino la media del grosor de determinadas zonas de la cornea. Con los antedichos

prenotandos, esto es, primero, considerar grosores corneales aparte del GCC y, segundo, considerar grosores medios de distintas zonas, restaba definir precisamente esas zonas; como es lógico suponer, las posibilidades de segmentación de la cornea en diferentes zonas para estimar su grosor medio es infinita; considerando que la TAG, como patrón de referencia, calcula la PIO mediante un cono de aplanación circular, decidimos que nuestra segmentación debía consistir en formas geométricas circulares; teniendo en cuenta que para el centrado del cono del TAG, así como para el cálculo del GCC mediante PU, se busca el centro de la córnea -sin olvidar que los tres parámetros estimados por el Pentacam como medida de la GCC (el grosor el ápex, el mínimo y el del eje pupilar) se sitúan en el entorno apical de la córnea- decidimos emplear como eje o centro de nuestra segmentación al la cúspide (vértice o apex corneal). Con lo anterior, habíamos definido que nuestra segmentación corneal habría de ser un círculo central de centro apical y sendos anillos con el mismo centrado, excéntricos al círculo central hasta llegar al limbo. La cuestión que se nos planteó, llegados a este punto, no era sino las dimensiones que debían tener los segmentos; decidimos, a este respecto, convenir que todos los segmentos habrían de tener el mismo diámetro para así ponderar su peso o importancia en el análisis; esto es, el diámetro del círculo central y de los anillos periféricos a este, debían ser iguales; no obstante, lo anterior no resolvía el conflicto de la magnitud de dicho diámetro; para establecerla tuvimos en cuenta las siguientes consideraciones:

- 1º. Que la segmentación corneal se construía para generar nuevas variables (grosores medios de los segmentos) para calcular su influencia en las medidas de la TAG y PIO - hecho que se pretende hacer a través de un modelo de regresión lineal-.
- 2º. Que la naturaleza de estas variables y su probable interrelación condicionaría la aparición de fenómenos de colinealidad derivados de la hipercorrelación entre ellas.

Por tanto, se convino elegir aquel diámetro que produjera una combinación óptima entre máxima información (mayor diámetro) y un nivel de colinealidad aceptable en los modelos de regresión lineal diseñados para establecer la influencia en la PIO determinada mediante TAG y TCD, de el GCC, los datos relativos a la queratometría y los grosores medios calculados en la segmentación. Pudimos comprobar como la colinealidad se incrementaba de forma brusca y marcada al incrementar el diámetro de los segmentos (por ejemplo, multiplicándose por 12 el factor de incremento de la variancia al pasar de un diámetro de 1 a otro de 1,5 mm); el máximo diámetro con el que se producía un nivel de colinealidad aceptable fue 1 mm.

Definido de esta forma nuestro modelo de segmentación corneal, nuestro primer análisis fue establecer su influencia, junto con el GCC y los datos relativos a la queratometría, en la TAG y la TCD mediante sendos modelos de regresión lineal en la muestra de controles sanos a fin de evitar el efecto espurio de los tratamientos hipotensores tanto en las mediciones de los tonómetros como en las variables corneales. Este análisis (u otro similar) que, hasta donde alcanza nuestro conocimiento, no se ha descrito previamente en la literatura médica, nos permitió determinar como la TAG, además de estar condicionada por el GCC, lo está aun más por el grosor medio de las zonas I y III y lo está, pero de forma inversa por el grosor medio de la zona II. Asimismo, la TCD aparece condicionada por el grosor medio de la zona II pero igualmente en el sentido de disminuir el valor de sus lecturas con el incremento del grosor en dicha zona (1 mmHg menos de lectura en la TCD por cada incremento de 0,27 μm de grosor en la zona II). Ignoramos la razón o el principio físico en que radica el hecho de que un mayor grosor medio en una región anular de 1mm de anchura situada a 1 mm del ápex corneal y centrada en este, condicione que tanto las lecturas de la TCD como de la TAG sean menores. No obstante, pensamos que en la explicación del mecanismo subyacente a este

hallazgo, debe tenerse presente que la zona II está dentro de la teórica zona de contacto del cono de ambos tonómetros.

El segundo análisis de nuestro trabajo se planteó comparar el modelo predictivo empleado para estudiar su influencia en la TAG y TCD entre la muestra de casos de GPAA y la de controles sanos. Es decir, se trataba de comparar el GCC determinado mediante PU, la queratometría, el grosor medio de la cornea y los grosores medios de las zonas generadas en la segmentación corneal entre voluntarios sanos y pacientes afectados de GPAA en el contexto de un estudio de casos y controles. Las bases teóricas de ese análisis, igualmente inédito hasta la fecha, nos las sugirieron diversos estudios existentes en la literatura sobre diferencias en el GCC entre distintos tipos de glaucoma, hipertensos oculares y sujetos sanos. Así, Aghian et al,¹⁹⁸ en una muestra de 36 voluntarios sanos, todos ellos de raza caucásica, encontraron una media de GCC de 562.8 μm mientras que en nuestros resultados es de 555.08 μm ; en el caso de los glaucomas, estos autores encontraron una media de 542.2 μm mientras que en nuestro caso esta fue de 546.68 μm . A diferencia de lo hallado por Aghaian et al,¹⁹⁸ en nuestro estudio las diferencias entre el GCC de los glaucomas y los controles, no fueron estadísticamente significativas; sin embargo Shing et al,¹⁹⁹ and Kitsos et al,²⁰⁰ encontraron GCCs similares entre los sanos y los pacientes afectados de GPAA. Nosotros mismos hemos estudiado el las diferencias entre el GCC (determinado mediante PU y Pentacám) de casos de GPAA y controles sanos encontrando que, mientras que el Pentacám detecta diferencias estadísticamente significativas entrabos grupos, siendo mas gruesa la cornea de los controles, la PU no es capaz de detectar tales diferencias; desde la óptica diagnóstica, la OR de padecer GPAA decrementaba por un factor de 0,987 por cada incremento de 1 μm de GCC; de esta suerte, el GCC determinado mediante Pentacám (pero no mediante PU) exhibe capacidad de discriminar entre

GPAA y normalidad mostrando a tal efecto, una sensibilidad y especificidad de, aproximadamente, un 60% y 63% respectivamente.⁹³

La PU es el método mas difundido para determinar el GCC;^{69, 70} no obstante otros métodos tales como la OCT o el propio Pentacam han demostrado poder proporcionar resultados sumamente reproducibles al estimar esta variable. Queda por clarificar porque la PU se reveló incapaz de encontrar diferencias entre casos y controles (mientras que, como hemos comentado antes, el Pentacam si exhibe tal capacidad). A este respecto, la reproducibilidad de la PU ha sido validada por Gunvant et al,⁷¹ si bien Lackner et al, encontraron que el Pentacam presenta resultados interobservador mas reproducibles. Insistir aquí, como ya hemos comentado antes, que, según nuestra propia experiencia, los resultados de ambos instrumentos no son intercambiables si bien, las diferencias existentes entre ambos carecen de repercusión significativa sobre las determinaciones de la PIO hechas con TAG y TCD. No obstante lo anterior, las diferencias de reproducibilidad señaladas por Lackner et al,²⁰¹ así como la incapacidad de la PU para encontrar diferencias entre controles sanos y glaucomas señalada por Shing, et al,¹⁹⁹ Kitsos, et al,²⁰⁰ y por nosotros mismos, bien pudiera tener su origen en las limitaciones procedimentales inherentes a la PU, que, reiteramos, depende completamente de la pericia del examinador para determinar cuál es el centro de la córnea y para disponer la sonda del paquímetro perpendicular a la superficie corneal, mientras que otros sistemas de paquimetría como el propio Pentacam mismo, están dotados de un sistema automático de detección del centro corneal y de medición perpendicular a la superficie corneal en ese punto.

Nuestro estudio sirvió para identificar diferencias estructurales entre casos de GPAA y controles sanos; queremos remarcar aquí que todos los participantes, ya fueran casos o controles, fueron de raza caucásica y ascendencia española. Las diferencias observadas

indican siempre medidas menores en los grosores en el grupo de los casos de GPAA. Tratándose este de un estudio pionero en la literatura médica, ignoramos si tales diferencias, además de ser significativas, son clínicamente relevantes. A fin de establecer esta relevancia, construimos, desde la perspectiva de un estudio de casos y controles, un modelo de regresión logística que reveló que el grosor medio de la cornea, el grosor medio de la zona IV y el de la zona VI poseen capacidad de discriminar entre controles sanos y pacientes afectos GPAA; no tratándose de una prueba diagnóstica *ad hoc*, este modelo demostró poseer una capacidad diagnóstica no desdeñable exhibiendo una sensibilidad del 67,7% y una especificidad del 63,5% (AUC de la curva ROC 0,711).

Ignoramos si las diferencias encontradas son inherentes a la naturaleza del GPAA, si son secundarias a la PIO elevada o al tratamiento farmacológico empleado. En este sentido. Brandt et al,²⁰² observaron como el GCC de una persona es un parámetro muy estable a lo largo de la vida de una persona, lo que nos sugiere se podría especular que el grosor medio de nuestros segmentos habría de ser igualmente estable. Por otro lado la arquitectura histológica de la córnea es similar en toda su extensión si bien, es más gruesa según nos alejamos de su ápice. Mimura et al,²⁰³ comunicaron que existe mayor densidad de células endoteliales en la periferia corneal mientras que Hamrah et al,²⁰⁴ encontraron diferencias fenotípicas en las células dendríticas del estroma según se encuentren estas en la región central o en la periférica. De forma similar a lo anterior, Pleyer et al,²⁰⁵ detectaron mayor densidad de IgM y moléculas del complemento en el estroma periférico que en el central, hecho que asociaron con las enfermedades autoinmunes y úlceras no infecciosas de la córnea periférica. Reinstein et al,²⁰⁶ describieron que el epitelio corneal es más grueso en los sectores inferior y nasal. Nagayasu et al,²⁰⁷ estudiando córneas caninas, detectaron diferencias en el número de

fibras de colágeno así como en su diámetro entre la córnea central y la periférica con más fibras pero más delgadas en la primera; asimismo, estos autores encontraron mayor densidad de proteoglicanos en la región central. Ignoramos si todas estas diferencias descritas entre la región central y la periférica de la cornea, pueden de alguna manera condicionar un cambio estructural en respuesta a una PIO elevada o a la medicación tópica antiglaucomatosa. Sin embargo, la sutil naturaleza de estas diferencias, más bien nos inducen a pensar que nuestros hallazgos están más en consonancia con la idea de una diferencia estructural primaria entre controles sanos y casos de GPAA. Esta hipótesis vendría apoyada, que no confirmada, por los hallazgos habidos en el ámbito de la morfometría de la cabeza del nervio óptico y su relación con la córnea; así Lesk et al,²⁰⁸ examinaron la relación entre el GCC y la topografía de la CNO encontrando mayor profundidad de la excavación en pacientes glaucomatosos e hipertensos oculares con córneas más finas. Insull et al,²⁰⁹ detectaron una relación inversa entre el GCC y el área de la CNO. Wu et al,²¹⁰ encontraron una correlación entre un menor GCC y una menor área del anillo neuroretiniano en pacientes afectados de GPAA pero no en controles sanos. Kourkotas et al,²¹¹ observaron una correlación significativa entre el GCC y la morfometría de la CNO determinada mediante HRT II de acuerdo con un modelo de regresión no lineal.

Todo lo antedicho orienta hacia una relación estructural entre el GCC y la morfometría de la CNO pero queda por establecer si tal relación es extrapolable a las regiones corneales definidas en nuestra segmentación. Tal relación, de confirmarse, permitiría refrendar nuestra hipótesis de una diferencia estructural primaria entre casos de GPAA y controles sanos.

El presente trabajo fue diseñado para estudiar la importancia de un modelo de segmentación del grosor corneal en el ámbito del glaucoma desde dos aspectos diferentes: en primer lugar, desde la óptica de la tonometría, comprobando su efecto en las medidas de la TAG y TCD, y en segundo lugar, comprobando las diferencias estructurales de nuestro modelo entre controles sanos y casos de GPAA.

Si bien hemos justificado que el tamaño muestral empleado en nuestros análisis ha sido adecuado, entendemos que nuestros resultados, sujetos al error aleatorio del muestreo, deberán ser confirmados en futuros estudios.

Más aun, como ya se ha indicado, nuestra población está conformada por sujetos de raza caucásica y ascendencia española (a fin de evitar fenómenos de confusión derivados de una muestra no homogénea) y consideramos que queda por establecer si nuestros resultados son extrapolables a otras razas, etc.

Notar aquí también que nuestro estudio se limita a una muestra de controles sanos y otra de casos de GPAA; de versal relevancia será comprobar si nuestros hallazgos se reproducen también en hipertensos oculares, pacientes afectos de glaucoma normotensivo, etc, etc.

Hemos teorizado sobre las posibles razones de las diferencias estructurales halladas en nuestro modelo de regresión logística; la razón última de estas diferencias y, aun más, de los resultados del modelo de regresión lineal, quizás difícilmente conciliables con la ley de Imbert-Fick, etc, nos permanecen desconocidas; especular sobre las mismas se nos antoja aventurado y, a nuestro juicio, supondría trascender de forma injustificada el ámbito eminentemente clínico de este trabajo. Resta pues por esclarecer los mecanismos que, de ser reproducibles, subyacen a nuestros resultados. Sin embargo, si nos parece justificado poder afirmar como conclusión última de nuestro trabajo, que la importancia

de la córnea, y en concreto de su grosor, en el ámbito del glaucoma, es algo que va más allá del simple GCC.

CONCLUSIONES

1º: Además de por el GCC, las medidas de la TAG están influenciadas por el grosor medio de la zona II pero en un sentido inverso ya que, mientras que a mayor GCC, se tiende a sobreestimar la PIO, un mayor grosor en la zona II tiende a producir su subestimación.

2º: La TCD es independiente de todos los parámetros considerados a excepción del grosor medio de la zona II que produce un efecto similar en este sistema de tonometría que en la TAG, esto es, a mayor grosor de la zona II se tiende a la subestimación de la PIO.

3º: El grosor medio de la cornea y el grosor medio de las zona IV y VI tiene capacidad discriminante entre pacientes afectados de GPAA y controles sanos. Sin embargo el sentido de esta capacidad no es homogéneo para cada variable ya que a mayor grosor medio total es más probable estar sano mientras que a mayor grosor medio en las zonas IV y VI es más probable padecer GPAA.

4º: El modelo de segmentación corneal propuesto se revela como útil para estudiar su efecto en las medidas de la TAG y TCD y para comparar a controles sanos y pacientes afectados de GPAA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Quigley HA. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 1999;18:39-57.
2. Whitacre MM, Stein R. Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. *Surv Ophthalmol* 1993;38:1-30.
3. Whitacre MM, Stein RA, Hassanein K. The effect of corneal thickness on applanation tonometry. *Am J Ophthalmol*. 1993 15;115:592-6.
4. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and metaanalysis approach. *Surv Ophthalmol* 2000; 44: 367-408.
5. Orssengo GJ, Pye DC. Determination of the true intraocular pressure and modulus of elasticity of the human cornea in vivo. *Bull Math Biol* 1999; 61: 551-572.
6. Gunvant P, O'Leary DJ, Baskaran M, et al. Evaluation of tonometric correction factors. *J Glaucoma* 2005; 14: 337-343.
7. Martínez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Vico E, Fernandez-Vidal A, Benitez del Castillo JM, Wasfi M, Garcia-Sanchez J. Effect of corneal thickness on dynamic contour, rebound, and Goldmann tonometry. *Ophthalmology* 2006; 113: 2156-2162.
8. Herdener S, Hafizovic D, Pache M, Lautebach S, Funk J. Is the PASCAL-Tonometer suitable for measuring intraocular pressure in clinical routine? Long- and short-term reproducibility of dynamic contour tonometry. *Eur J Ophthalmol* 2008; 18: 39-43.
9. Herdener S, Pache M, Lautebach S, Funk J. Dynamic contour tonometry (DCT) versus Goldmann applanation tonometry (GAT) - a comparison of agreement and reproducibility. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 1027-1030.

10. Realini T, Weinreb RN, Hobbs G. Correlation of intraocular pressure measured with goldmann and dynamic contour tonometry in normal and glaucomatous eyes. *J Glaucoma* 2009; 18: 119-123.
11. Argus WA. Ocular hypertension and central corneal thickness. *Ophthalmology* 1995; 102: 1810-1812.
12. Chatterjee A, Shah S, Bessant DA, et al. Reduction in intraocular pressure after excimer laser photorefractive keratectomy: correlation with pre-treatment myopia. *Ophthalmology* 1997; 104: 355-359.
13. Herndon LW, Choudhri SA, Cox T, et al. Central corneal thickness in normal, glaucomatous, and ocular hypertensive eyes. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1137-1141.
14. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 701-713.
15. Allen C, Stetz D, Roman SH, et al. Prevalence and clinical associations of intraocular pressure changes in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 183–187.
16. Armaly MF, Rubin ML. Accommodation and applanation tonometry. *Arch Ophthalmol* 1961; 65: 415–423.
17. Berry V, Drance SM, Wiggins RL, Schulzer M. A study of the errors of applanation tonometry and tonography on two groups of normal people. *Can J Ophthalmol* 1966; 1: 213–220.
18. Coleman DJ, Trokel S. Direct-recorded intraocular pressure variations in a human subject. *Arch Ophthalmol* 1969; 82: 637–640.

19. Cooper RL, Beale DG, Constable IJ, Grose GC. Continual monitoring of intraocular pressure: effect of central venous pressure, respiration, and eye movements on continual recordings of intraocular pressure in the rabbit, dog, and man. *Br J Ophthalmol* 1979; 63: 799–804.
20. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1975; 53: 34–43.
21. Ehlers N, Hansen FK, Aasved H. Biometric correlations of corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1975; 53: 652–659.
22. Ehlers N, Hansen FK. Central corneal thickness in lowtension glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1974; 52: 740–746.
23. Feldman RM, Katz LJ, Spaeth GL, et al. Ocular palpation in pseudophakia. *Am J Ophthalmol* 1987; 104: 307.
24. Glouster J, Perkins ES. The validity of the Imbert-Fick law as applied to applanation tonometry. *Exp Eye Res* 1963; 2: 274–283.
25. Goldmann H. Some basic problems in simple glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1959; 48: 213–220.
26. Goldmann H. Un nouveau tomètre d'applanation. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1955; 67: 474–478.
27. Hansen FK. A clinical study of the normal human central corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1971; 49: 82–89.
28. Hansen FK, Ehlers N. Elevated Tonometer Readings Caused by a Thick Cornea. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1971; 49: 775–778.
29. Hilton GF, Schaffer RN. Electronic applanation tonometry. *Am J Ophthalmol* 1966; 62: 838–843.

30. Holladay JT, Allison ME, Prager TC. Goldmann applanation tonometry in patients with regular corneal astigmatism. *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 90–93.
31. Irvine AR, Kaufman HE. Intraocular pressure following penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 1969; 68: 835–844.
32. Johnson M, Kass MA, Moses RA, Grodzki WJ. Increased corneal thickness simulating elevated intraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 1978; 96: 664–665.
33. Lanigan LP, Clark CV, Hill DW. Intraocular pressure responses to systemic autonomic stimulation. *Eye* 1989; 3: 477–483.
34. Mark HH. Corneal curvature in applanation tonometry. *Am J Ophthalmol* 1973; 76: 223–224.
35. Markiewicz HH. The so-called Imbert-Fick Law (Correspondence). *Arch Ophthalmol* 1960; 64: 159.
36. Mauger RR, Likens CP, Applebaum M. Effects of accommodation and repeated applanation tonometry on intraocular pressure. *Am J Optom Physiol Opt* 1984; 61: 28–30.
37. Moses RA. The Goldmann applanation tonometer. *Am J Ophthalmol* 1958; 46: 865–869.
38. Motolko MA, Feldman F, Hyde M, Hudy D. Sources of variability in the results of applanation tonometry. *Can J Ophthalmol* 1982; 17: 93–95.
39. Schmidt TAF. The clinical application of the Goldmann applanation tonometer. *Am J Ophthalmol* 1960; 49: 967–978.
40. Schwartz NJ, Mackay RS, Sackman JL. A theoretical and experimental study of the mechanical behavior of the cornea with application to the measurement of intraocular pressure. *Bulletin of Mathematical Biophysics* 1966; 28: 585–643.

41. Moreno-Montañés J, Maldonado MJ, García N, Mendiluce L, García-Gómez PJ, Seguí-Gómez M. Reproducibility and clinical relevance of the ocular response analyzer in nonoperated eyes: corneal biomechanical and tonometric implications. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:968-74.
42. Wang J, Cayer MM, Descovich D, Kamdeu-Fansi A, Harasymowycz PJ, Li G, Lesk MR. Assessment of factors affecting the difference in intraocular pressure measurements between dynamic contour tonometry and goldmann applanation tonometry. *J Glaucoma* 2011; 20 :482-487.
43. Kandarakis A, Soumplis V, Pitsas C, Kandarakis S, Halikias J, Karagiannis D. Comparison of dynamic contour tonometry and Goldmann applanation tonometry following penetrating keratoplasty. *Can J Ophthalmol* 2010 Oct; 45: 489-493.
44. Detorakis ET, Grammenandi E, Pallikaris IG, Tsilimbaris MK. Differences between Goldmann Applanation Tonometry and Dynamic Contour Tonometry following Trabeculectomy. *J Ophthalmol* 2010; 2010: 357-387. 29.
45. Yoo C, Eom YS, Kim YY. Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry in eyes with elevated intraocular pressure (IOP): comparison in the same eyes after subsequent medical normalization of IOP. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248 : 1611-1616.
46. Grammenandi E, Detorakis ET, Pallikaris IG, Tsilimbaris MK. Differences between Goldmann Applanation Tonometry and Dynamic Contour Tonometry in pseudoexfoliation syndrome. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010; 38 :444-448.
47. Aristeidou AP, Labiris G, Katsanos A, Fanariotis M, Foudoulakis NC, Kozobolis VP. Comparison between Pascal dynamic contour tonometer and Goldmann applanation tonometer after different types of refractive surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249 :767-773.

48. Regev G, Harris A, Siesky B, Shoshani Y, Egan P, Moss A, Zalish M, WuDunn D, Ehrlich R. Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry are not correlated with central corneal thickness in primary open angle glaucoma. *J Glaucoma* 2011; 20: 282-186.
49. Ang GS, Wells AP. Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry after treatment with prostaglandin analog/prostamide. *J Glaucoma* 2010; 19: 346.
50. Renier C, Zeyen T, Fieuws S, Vandenbroeck S, Stalmans I. Comparison of ocular response analyzer, dynamic contour tonometer and Goldmann applanation tonometer. *Int Ophthalmol* 2010; 30: 651-659.
51. Nosch DS, Duddek AP, Herrmann D, Stuhmann OM. Dynamic Contour Tonometry (DCT) over a thin daily disposable hydrogel contact lens. *Cont Lens Anterior Eye* 2010; 33 :219-224.
52. Yalcinbayir O, Baykara M, Atasoy A, Ozcetin H. A clinical comparison of dynamic contour tonometry versus Goldmann applanation tonometry. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010; 41: 437-442.
53. Chen Z, Xu G. Intraocular pressure measured by dynamic contour tonometer and ocular response analyzer in normal tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 607.
54. Bayer A, Sahin A, Hürmeriç V, Ozge G. Intraocular pressure values obtained by ocular response analyzer, dynamic contour tonometry, and goldmann tonometry in keratogenic corneas. *J Glaucoma* 2010; 19: 540-545.
55. Carbonaro F, Andrew T, Mackey DA, Spector TD, Hammond CJ. Comparison of three methods of intraocular pressure measurement and their relation to central corneal thickness. *Eye* 2010; 24: 1165-1170.

56. Kotecha A, White E, Schlottmann PG, Garway-Heath DF. Intraocular pressure measurement precision with the Goldmann applanation, dynamic contour, and ocular response analyzer tonometers. *Ophthalmology* 2010; 117: 730-737.
57. Vasconcelos de Moraes CG, Castro Reis AS, Sano ME, Barreira AK, Vessani RM, Jr Susanna R. Intraocular pressure profile during the modified diurnal tension curve using Goldman applanation tonometry and dynamic contour tonometry. *J Ocul Biol Dis Infor* 2009; 2: 29-32.
58. Twa MD, Roberts CJ, Karol HJ, Mahmoud AM, Weber PA, Small RH. Evaluation of a contact lens-embedded sensor for intraocular pressure measurement. *J Glaucoma*. 2010;19: 382-390.
59. Sullivan-Mee M, Gerhardt G, Halverson KD, Qualls C. Repeatability and reproducibility for intraocular pressure measurement by dynamic contour, ocular response analyzer, and goldmann applanation tonometry. *J Glaucoma*. 2009; 18: 666-673.
60. Oncel B, Dinc U, Orge F, Yalvac B. Comparison of IOP measurement by ocular response analyzer, dynamic contour, Goldmann applanation, and noncontact tonometry. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19: 936-941.
61. Papastergiou GI, Kozobolis V, Siganos DS. Effect of recipient corneal pathology on Pascal tonometer and Goldmann tonometer readings in eyes after penetrating keratoplasty. *Eur J Ophthalmol* 2010; 20: 29-34.
62. Vandewalle E, Vandenbroeck S, Stalmans I, Zeyen T. Comparison of ICare, dynamic contour tonometer, and ocular response analyzer with Goldmann applanation tonometer in patients with glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2009; 19: 783-789.

63. Morita T, Shoji N, Kamiya K, Hagishima M, Fujimura F, Shimizu K. Intraocular pressure measured by dynamic contour tonometer and ocular response analyzer in normal tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 73-77. 60.
64. Moreno-Montañés J, Olmo N, Zarranz-Ventura J, Heras-Mulero H. Dynamic contour tonometry in eyes after penetrating keratoplasty. *Cornea* 2009; 28: 836-837.
65. Hsu SY, Sheu MM, Hsu AH, Wu KY, Yeh JI, Tien JN, Tsai RK. Comparisons of intraocular pressure measurements: Goldmann applanation tonometry, noncontact tonometry, Tono-Pen tonometry, and dynamic contour tonometry. *Eye* 2009; 23: 1582-1588.
66. Kotecha A, Crabb DP, Spratt A, Garway-Heath DF. The relationship between diurnal variations in intraocular pressure measurements and central corneal thickness and corneal hysteresis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 4229-4236.
67. Bochmann F, Kaufmann C, Becht C, Bachmann LM, Thiel MA. Comparison of dynamic contour tonometry with Goldmann applanation tonometry following Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK). *Klin Monbl Augenheilkd* 2009; 226: 241-244.
68. Roszkowska AM, De Grazia L, Cirone M, Ferreri G. Comparison of Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry in the measurement of intraocular pressure in eyes with different corneal thicknesses. *Ophthalmologica* 2009; 223: 244-249.
69. Gros-Otero J, Arruabarrena-Sánchez C, Teus M. Central corneal thickness in a healthy Spanish population. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2011; 86: 73-76.
70. Zhong Y, Shen X, Yu J, Tan H, Cheng Y. The comparison of the effects of latanoprost, travoprost, and bimatoprost on central corneal thickness. *Cornea* 2011; 30: 861-864.

71. Guvant P, Broadway DC, Watkins RJ. Repeatability and reproducibility of the BVI ultrasonic Pachymeter. *Eye* 2003; 17: 825-828.
72. Sedaghat MR, Daneshvar R, Kargozar A, Derakhshan A, Daraei M. Comparison of central corneal thickness measurement using ultrasonic pachymetry, rotating Scheimpflug camera, and scanning-slit topography. *Am J Ophthalmol* 2010; 150: 780-789.
73. Mathew PT, David S, Thomas N. Endothelial cell loss and central corneal thickness in patients with and without diabetes after manual small incision cataract surgery. *Cornea* 2011; 30: 424-428.
74. Beutelspacher SC, Serbecic N, Scheuerle AF. Assessment of central corneal thickness using OCT, ultrasound, optical low coherence reflectometry and Scheimpflug pachymetry. *Eur J Ophthalmol* 2011; 21: 132-137.
75. Kymionis GD, Kounis GA, Grentzelos MA, Panagopoulou SI, Kandarakis SA, Krasia MS. Interface corneal stromal irregularities after flap creation using femtosecond laser. *Eur J Ophthalmol*. 2011; 21: 207-209.
76. Al-Mezaine HS, Al-Amro SA, Kangave D, Al-Obeidan S, Al-Jubair KM. Comparison of central corneal thickness measurements using Pentacam and ultrasonic pachymetry in post-LASIK eyes for myopia. *Eur J Ophthalmol* 2010; 20: 852-857.
77. Ladi JS, Shah NA. Comparison of central corneal thickness measurements with the Galilei dual Scheimpflug analyzer and ultrasound pachymetry. *Indian J Ophthalmol* 2010; 58: 385-388.
78. Jahadi Hosseini HR, Katbab A, Khalili MR, Abtahi MB. Comparison of corneal thickness measurements using Galilei, HR Pentacam, and ultrasound. *Cornea* 2010; 29: 1091-1095.

79. Beneyto P, Gutierrez R, Pérez TM. Comparative study of three methods of evaluation of the corneal endothelium in pseudophakic patients: fluorophotometry, specular microscopy and pachymetry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996 Oct; 234: 623-627.
80. Paschalis EI, Aristeidou AP, Foudoulakis NC, Razis LA. Corneal flap assessment with Rondo microkeratome in laser in situ keratomileusis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249: 289-295.
81. Chang DT, Pantcheva MB, Noecker RJ. Corneal thickness and intraocular pressure in edematous corneas before and after Descemet stripping with automated endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2010; 29: 1125-1130.
82. Grewal DS, Brar GS, Grewal SP. Assessment of central corneal thickness in normal, keratoconus, and post-laser in situ keratomileusis eyes using Scheimpflug imaging, spectral domain optical coherence tomography, and ultrasound pachymetry. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36: 954-964.
83. Cordeiro Barbosa MM, Barbosa JB Jr, Hirai FE, Hofling-Lima AL. Effect of cross-linking on corneal thickness in patients with corneal edema. *Cornea* 2010; 29: 613-617.
84. Hashemi H, Mehravaran S, Rezvan F. Changes in corneal thickness, curvature, and anterior chamber depth during the menstrual cycle. *Can J Ophthalmol* 2010; 45: 67-70.
85. Jonuscheit S, Doughty MJ. Discrepancy between central and midperipheral corneal thickness measurements obtained with slit-scanning pachymetry and noncontact specular microscopy. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 2127-2135.
86. Kymionis GD, Kounis GA, Portaliou DM, Grentzelos MA, Karavitaki AE, Coskunseven E, Jankov MR, Pallikaris IG. Intraoperative pachymetric measurements

during corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet A irradiation. *Ophthalmology* 2009; 116: 2336-2339.

87. Bourges JL, Alfonsi N, Laliberté JF, Chagnon M, Renard G, Legeais JM, Brunette I. Average 3-dimensional models for the comparison of Orbscan II and Pentacam pachymetry maps in normal corneas. *Ophthalmology* 2009; 116: 2064-2071.

88. Prospero Ponce CM, Rocha KM, Smith SD, Krueger RR. Central and peripheral corneal thickness measured with optical coherence tomography, Scheimpflug imaging, and ultrasound pachymetry in normal, keratoconus-suspect, and post-laser in situ keratomileusis eyes. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 1055-1062.

89. Schneider M, Borgulya G, Seres A, Nagy Z, Nemeth J. Central corneal thickness measurements with optical coherence tomography and ultrasound pachymetry in healthy subjects and in patients after photorefractive keratectomy. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19: 180-187.

90. Hsu SY, Chang MS, Lee CJ. Intraocular pressure assessment in both eyes of the same patient after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 76-82.

91. Cheng AC, Ho T, Lau S, Wong AL, Leung C, Lam DS. Measurement of LASIK flap thickness with anterior segment optical coherence tomography. *J Refract Surg*. 2008; 24: 879-884.

92. Paul T, Lim M, Starr CE, Lloyd HO, Coleman DJ, Silverman RH. Central corneal thickness measured by the Orbscan II system, contact ultrasound pachymetry, and the Artemis 2 system. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34: 1906-1912.

93. Saenz-Frances F, Gonzalez-Pastor E, Borrego-Sanz L, Jerez-Fidalgo M, Martinez-de-la-Casa J, Mendez-Hernandez C, Santos-Bueso E, Fernandez-Vidal A, Garcia-Sanchez J, Garcia-Feijoo J. Comparing central corneal thickness measured using

ultrasound pachymetry and the Pentacam in healthy subjects and patients with primary open-angle glaucoma. *J Fr Ophtalmol* 2012. [Epub ahead of print].

94. Mackenzie W. Practical Treatise on the Diseases of the Eye. London: Longmans, Reese, Orme Brown and Green; 1830: 710.
95. Duke-Elder S, Jay B. Introduction to Glaucoma and Hypotony. In Duke-Elder S(ed): System of Ophthalmology. St. Louis: Mosby; 1969: Vol XI, 337.
96. Albert DM. Jaeger's Atlas of Diseases of the Ocular Fundus. Philadelphia Saunders; 1972: 67–79.
97. Curran EJ. A new operation for glaucoma involving a new principle in the etiology and treatment of chronic primary glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1920; 49: 131.
98. Barkan O. Glaucoma: Classification, causes and surgical control: Results of microgonioscopic research. *Am J Ophthalmol* 1938; 21: 1099.
99. Schiøtz H. Tonometry. *Br J Ophthalmol* 1920; 4: 201-210.
100. García-Sánchez J, Arias-Puente A, García-Feijoo J. Nueva estrategia terapéutica antiglaucomatosa. Madrid: Jarpyo Editores, S. A; 1998: 9-30.
101. Allingham RR, Freedman S, Moroi S, Shafranov G. Shields' textbook of glaucoma. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 1-190.
102. Hitchings RA. Glaucoma: current thinking. *Br J Hosp Med* 1996; 55: 312–314.
103. Schulzer M, Drance SM, Carter CJ, Brooks DE, Douglas GR, Lau W. Biostatistical evidence for two distinct chronic open angle glaucoma populations. *Br J Ophthalmol* 1990; 74: 196–200.
104. Sommer A. Intraocular pressure and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 186–188.
105. Sommer A, Tielsch JM, and in reply Leske MC, Wu SY. Risk factors for open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 235.

106. Hollows FC, Graham PA. IOP, glaucoma, and glaucoma suspects in a defined population. *Br J Ophthalmol* 1966; 50: 570–586.
107. Leske MC. The epidemiology of open-angle glaucoma: a review. *Am J Ophthalmol* 1983; 118: 166–191.
108. Sommer A, Katz J, Quigley HA, Miller NR, Robin AL, Richter RC, Witt KA. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 77–83.
109. Diggory P, Franks W. Medical treatment of glaucoma – a reappraisal of the risks. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 85–89.
110. Thylefors B, Negrel AD. The global impact of glaucoma. *Bull World Health Organ* 1994; 72: 323–326.
111. Stilma JS, Bridger S. Causes and prevalence of blindness in the Northern Province of Sierra Leone. *Documenta Ophthalmologica* 1983; 56: 115–122.
112. Chirambo MC, Tielsch JM, West KP, Katz J, Tizazu T, Schwab L, Johnson G, Swartwood J, Taylor HR, Sommer A. Blindness and visual impairment in southern Malawi. *Bull World Health Organ* 1986; 64: 567–572.
113. Bucher PJM, Ijsselmuiden CB. Prevalence and causes of blindness in the Northern Transvaal. *Br J Ophthalmol* 1988; 72: 721–726.
114. Faal H, Minassian D, Sowa S, Foster A. National survey of blindness and low vision in The Gambia: results. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 82–87.
115. Whitfield R, Schwab L, Ross-Degnan D, Steinkuller P, Swartwood J. Blindness and eye disease in Kenya: ocular status survey results from the Kenya Rural Blindness Prevention Project. *Br J Ophthalmol* 1990; 74: 333–340.

116. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt JC. Racial variations in the prevalence of primary open angle glaucoma. *JAMA* 1991; 266: 369–374.
117. Loewenthal R, Pe'er J. A prevalence survey of ophthalmic disease among the Turkana tribe in north-west Kenya. *Br J Ophthalmol* 1990; 74: 84–88.
118. Sukwa TY, Mwandu DH, Ngalande TC, Siziya S, Mukunyandela M. Prevalence of blindness and visual impairment in the Luapula Valley, Zambia. *Trop Geog Med* 1988; 40: 237–240.
119. Strungaru MH, Footz T, Liu Y, Berry FB, Belleau P, Semina EV, Raymond V, Walter MA. PITX2 Is Involved in Stress Response in Cultured Human Trabecular Meshwork Cells through Regulation of SLC13A3. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 7625-7633.
120. Graw J, Welzl G, Ahmad N, Klopp N, Heier M, Wulff A, Heinrich J, Döring A, Karrasch S, Nowak D, Schulz H, Rathmann W, Illig T, Peters A, Holle R, Meisinger C, Wichmann HE. The KORA Eye Study: A Population-Based Study on Eye Diseases in Southern Germany (KORA F4). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52: 7778-7786.
121. Kim HJ, Suh W, Park SC, Kim CY, Park KH, Kook MS, Kim YY, Kim CS, Park CK, Ki CS, Kee C. Mutation spectrum of CYP1B1 and MYOC genes in Korean patients with primary congenital glaucoma. *Mol Vis* 2011; 17: 2093-2101.
122. Footz T, Dubois S, Sarfarazi M, Raymond V, Walter MA. Co-variation of STII and WDR36/UTP21 alters cell proliferation in a glaucoma model. *Mol Vis* 2011; 17: 1957-1969.
123. Crooks KR, Allingham RR, Qin X, Liu Y, Gibson JR, Santiago-Turla C, Larocque-Abramson KR, Del Bono E, Challa P, Herndon LW, Akafo S, Wiggs JL,

Schmidt S, Hauser MA. Genome-wide linkage scan for primary open angle glaucoma: influences of ancestry and age at diagnosis. *PLoS One*. 2011;6: e21967.

124. Abu-Amero KK, González AM, Osman EA, Larruga JM, Cabrera VM, Al-Obeidan SA. Mitochondrial DNA lineages of African origin confer susceptibility to primary open-angle glaucoma in Saudi patients. *Mol Vis* 2011; 17: 1468-1472.

125. Chen J, Cai SP, Yu W, Yan N, Tang L, Chen X, Liu X. Sequence analysis of MYOC and CYP1B1 in a Chinese pedigree of primary open-angle glaucoma. *Mol Vis* 2011; 17: 1431-5.

126. Awadalla MS, Burdon KP, Kuot A, Hewitt AW, Craig JE. Matrix metalloproteinase-9 genetic variation and primary angle closure glaucoma in a Caucasian population. *Mol Vis* 2011; 17: 1420-1424.

127. Carbone MA, Chen Y, Hughes GA, Weinreb RN, Zabriskie NA, Zhang K, Anholt RR. Genes of the unfolded protein response pathway harbor risk alleles for primary open angle glaucoma. *PLoS One* 2011; 6: e20649.

128. Paylakhi SH, Fan JB, Mehrabian M, Sadeghizadeh M, Yazdani S, Katanforoush A, Kanavi MR, Ronaghi M, Elahi E. Effect of PITX2 knockdown on transcriptome of primary human trabecular meshwork cell cultures. *Mol Vis* 2011; 17:1209-1221.

129. McElnea EM, Quill B, Docherty NG, Irnaten M, Siah WF, Clark AF, O'Brien CJ, Wallace DM. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and calcium overload in human lamina cribrosa cells from glaucoma donors. *Mol Vis* 2011; 17: 1182-1191.

130. Law SK, Sami M, Piri N, Coleman AL, Caprioli J. Asymmetric phenotype of Axenfeld-Rieger anomaly and aniridia associated with a novel PITX2 mutation. *Mol Vis* 2011; 17: 1231-1238.

131. Birke MT, Neumann C, Birke K, Kremers J, Scholz M. Changes of osteopontin in the aqueous humor of the DBA2/J glaucoma model correlated with optic nerve and RGC degenerations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 5759-5767.
132. Weaving L, Mihelec M, Storen R, Sosic D, Grigg JR, Tam PP, Jamieson RV. Twist2: role in corneal stromal keratocyte proliferation and corneal thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 5561-5570.
133. Bai Y, Shi Z, Zhuo Y, Liu J, Malakhov A, Ko E, Burgess K, Schaefer H, Esteban PF, Tessarollo L, Saragovi HU. In glaucoma the upregulated truncated TrkC.T1 receptor isoform in glia causes increased TNF-alpha production, leading to retinal ganglion cell death. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 6639-6651.
134. Mookherjee S, Banerjee D, Chakraborty S, Banerjee A, Mukhopadhyay I, Sen A, Ray K. Association of IL1A and IL1B loci with primary open angle glaucoma. *BMC Med Genet* 2010; 11: 99.
135. Yu AL, Birke K, Moriniere J, Welge-Lüssen U. TGF- β 2 induces senescence-associated changes in human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 5718-5723.
136. Krumbiegel M, Pasutto F, Mardin CY, Weisschuh N, Paoli D, Gramer E, Weber BH, Kruse FE, Schlötzer-Schrehardt U, Reis A. Apolipoprotein E genotypes in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *J Glaucoma* 2010; 19: 561-565.
137. Luo C, Yang X, Kain AD, Powell DW, Kuehn MH, Tezel G. Glaucomatous tissue stress and the regulation of immune response through glial Toll-like receptor signaling. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 5697-5707.

138. Marini M, Da Pozzo S, Accardo A, Canziani T. Comparing applanation tonometry and rebound tonometry in glaucomatous and ocular hypertensive eyes. *Eur J Ophthalmol* 2011; 21: 258-263.
139. Moreno-Montañés J, Gosende I, Caire J, García-Granero M. Comparison of the new rebound tonometer IOPen and the Goldmann tonometer, and their relationship to corneal properties. *Eye* 2011; 25: 50-6.
140. Scuderi GL, Cascone NC, Regine F, Perdicchi A, Cerulli A, Recupero SM. Validity and limits of the rebound tonometer (ICare®): clinical study. *Eur J Ophthalmol*
141. Jorge J, Fernandes P, Queirós A, Ribeiro P, Garcês C, Gonzalez-Meijome JM. Comparison of the IOPen and iCare rebound tonometers with the Goldmann tonometer in a normal population. *Ophthalmic Physiol Opt* 2010; 30: 108-112.
142. Lundvall A, Svedberg H, Chen E. Application of the ICare rebound tonometer in healthy infants. *J Glaucoma* 2011; 20: 7-9.
143. Martinez-de-la-Casa JM, Jimenez-Santos M, Saenz-Frances F, Matilla-Rodero M, Mendez-Hernandez C, Herrero-Vanrell R, Garcia-Feijoo J. Performance of the rebound, noncontact and Goldmann applanation tonometers in routine clinical practice. *Acta Ophthalmol* 2009. [Epub ahead of print].
144. Wasielica-Poslednik J, Berisha F, Aliyeva S, Pfeiffer N, Hoffmann EM. Reproducibility of ocular response analyzer measurements and their correlation with central corneal thickness. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 1617-1622.
145. Ogbuehi KC, Almubrad TM. Evaluation of the intraocular pressure measured with the ocular response analyzer. *Curr Eye Res* 2010; 35: 587-596.
146. Abitbol O, Bouden J, Doan S, Hoang-Xuan T, Gatinel D. Corneal hysteresis measured with the Ocular Response Analyzer in normal and glaucomatous eyes. *Acta Ophthalmol* 2010; 88: 116-119.

147. Salvetat ML, Zeppieri M, Tosoni C, Brusini P. Comparisons between Pascal dynamic contour tonometry, the TonoPen, and Goldmann applanation tonometry in patients with glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85: 272-279.
148. Nakamura M, Darhad U, Tatsumi Y, Fujioka M, Kusuhara A, Maeda H, Negi A. Agreement of rebound tonometer in measuring intraocular pressure with three types of applanation tonometers. *Am J Ophthalmol* 2006; 142:332-334.
149. Heras-Mulero H, Moreno-Montañés J, Sádaba Echarri LM, Mendiluce Martín L. Comparison of dynamic contour tonometry (Pascal) with pneumotonometry and Goldmann tonometry. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007; 82: 337-341.
150. Patel H, Gilmartin B, Cubbidge RP, Logan NS. In vivo measurement of regional variation in anterior scleral resistance to Schiotz indentation. *Ophthalmic Physiol Opt* 2011; 31: 437-443.
151. Elsheikh A, Gunvant P, Jones SW, Pye D, Garway-Heath D. Correction Factors for Goldmann Tonometry. *J Glaucoma* 2011. [Epub ahead of print].
152. Guzmán AF, Arciniegas Castilla A, Guarnieri FA, Ramírez Rodríguez F. Intraocular Pressure: Goldmann Tonometry, Computational Model, and Calibration Equation. *J Glaucoma* 2011. [Epub ahead of print].
153. Kynigopoulos M, Tzamalís A, Ntampos K, Schlote T. Decreased ocular pulse amplitude associated with functional and structural damage in open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2011. [Epub ahead of print].
154. Garcia Filho CA, Prata TS, Sousa AK, Doi LM, Melo LA Jr. Intraocular pressure, corneal thickness, and corneal hysteresis in Steinert's myotonic dystrophy. *Arq Bras Oftalmol* 2011; 74: 161-162.

155. Jonas JB, Nangia V, Matin A, Sinha A, Kulkarni M, Bhojwani K. Intraocular pressure and associated factors: the central India eye and medical study. *J Glaucoma* 2011; 20: 405-409.
156. Burvenich H, Burvenich E, Vincent C. Dynamic contour tonometry (DCT) versus non-contact tonometry (NCT): a comparison study. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2005; 298: 63-9.
157. Kotecha A, White ET, Shewry JM, Garway-Heath DF. The relative effects of corneal thickness and age on Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 1572-1575.
158. Kniestedt C, Lin S, Choe J, Bostrom A, Nee M, Stamper RL. Clinical comparison of contour and applanation tonometry and their relationship to pachymetry. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 1532-1537.
159. Kirstein EM, Hüsler A. Evaluation of the Orssengo-Pye IOP corrective algorithm in LASIK patients with thick corneas. *Optometry* 2005; 76: 536-543.
160. Kanngiesser HE, Kniestedt C, Robert YC. Dynamic contour tonometry: presentation of a new tonometer. *J Glaucoma* 2005; 14: 344-350.
161. Kanngiesser H, Kniestedt C. Tonometry in change. From indentation and applanation to contour adaptation. *Ophthalmologie* 2005; 102: 849-855. Review.
162. Kamppeter BA, Jonas JB. Dynamic contour tonometry for intraocular pressure measurement. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 318-320.
163. von Schulthess SR, Kaufmann C, Bachmann LM, Yanar A, Thiel MA. Ocular pulse amplitude after trabeculectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 46-51.

164. Doyle A, Lachkar Y. Comparison of dynamic contour tonometry with goldman applanation tonometry over a wide range of central corneal thickness. *J Glaucoma* 2005; 14: 288-292.
165. Kniestedt C, Nee M, Stamper RL. Accuracy of dynamic contour tonometry compared with applanation tonometry in human cadaver eyes of different hydration states. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243: 359-366.
166. Kniestedt C, Kanngiesser H, Stamper RL. Assessment of Pascal dynamic contour tonometer in monitoring IOP after LASIK. *J Cataract Refract Surg* 2005 Mar; 31: 458-459.
167. Pache M, Wilmsmeyer S, Lautebach S, Funk J. Dynamic contour tonometry versus Goldmann applanation tonometry: a comparative study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243: 763-767.
168. Kniestedt C, Nee M, Stamper RL. Dynamic contour tonometry: a comparative study on human cadaver eyes. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1287-1293.
169. Kaufmann C, Bachmann LM, Thiel MA. Comparison of dynamic contour tonometry with goldmann applanation tonometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 3118-3121.
170. Kaufmann C, Thiel MA, Valavanis A, Landau K. Normalisation of ocular pulse amplitude after embolisation of dural cavernous sinus arteriovenous fistula. *Klin Monbl Augenheilkd* 2004; 221: 431-434.
171. Duba I, Wirthlin AC. Dynamic contour tonometry for post-LASIK intraocular pressure measurements. *Klin Monbl Augenheilkd* 2004; 221: 347-350.
172. Siganos DS, Papastergiou GI, Moedas C. Assessment of the Pascal dynamic contour tonometer in monitoring intraocular pressure in unoperated eyes and eyes after LASIK. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30: 746-751.

173. Hoffmann EM, Grus FH, Pfeiffer N. Intraocular pressure and ocular pulse amplitude using dynamic contour tonometry and contact lens tonometry. *BMC Ophthalmol* 2004; 23: 4.
174. Martínez-de-la-Casa JM, Sáenz-Francés F. Tonometro de contorno dinámico. In: Benítez-del-Castillo-Sánchez J, Belda-Sanchís JL. *Glaucoma y cirugía refractiva*. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología; 2008: 33-39.
175. Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA. *Atlas de oftalmología clínica*. Madrid: Ediciones Harcourt, S. A; 2004: 6.2-6.7.
176. Fawcett DW. *Tratado de histología*. Madrid: Interamericana, División de McGraw-Hill; 1995: 950-955.
177. Williams R, Fink BA, King-Smith PE, Mitchell GL. Central corneal thickness measurements: using an ultrasonic instrument and 4 optical instruments. *Cornea* 2011 Nov; : 1238-1243.
178. Gorgun E, Yenerel NM, Dinc UA, Oncel B, Kucumen RB, Oral D, Ciftci F. Comparison of non-contact methods for the measurement of central corneal thickness. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2011; 42: 400-407.
179. Tam ES, Rootman DS. Comparison of central corneal thickness measurements by specular microscopy, ultrasound pachymetry, and ultrasound biomicroscopy. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29: 1179-1184.
180. Huang JY, Pekmezci M, Yaplee S, Lin S. Intra-examiner repeatability and agreement of corneal pachymetry map measurement by time-domain and Fourier-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 1647-1656.

181. Li Y, Tang M, Zhang X, Salaroli CH, Ramos JL, Huang D. Pachymetric mapping with Fourier-domain optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg*. 2010; 36: 826-831.
182. Jonascheit S, Doughty MJ. Repeatability of central corneal thickness measures by Orbscan pachymetry for right and left eyes. *Eye Contact Lens* 2009; 35: 20-25.
183. Paul T, Lim M, Starr CE, Lloyd HO, Coleman DJ, Silverman RH. Central corneal thickness measured by the Orbscan II system, contact ultrasound pachymetry, and the Artemis 2 system. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34: 1906-1912.
184. Wegener A, Laser H. Image analysis and Scheimpflug photography of anterior segment of the eye--a review. *Klin Monbl Augenheilkd* 2001; 218: 67-77.
185. Huebscher H, Fink W, Steinbrück D, Seiler T. Scheimpflug records without distortion--a mythos? *Ophthalmic Res* 1999; 31: 134-139.
186. Rüfer F, Schröder A, Arvani MK, Erb C. Central and peripheral corneal pachymetry--standard evaluation with the Pentacam system. *Klin Monbl Augenheilkd* 2005;222: 117-122.
187. Lanza M, Borrelli M, De Bernardo M, Filosa ML, Rosa N. Corneal parameters and difference between Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry in normal eyes. *J Glaucoma* 2008; 17: 460-464.
188. Jordão ML, Pedroso de Carvalho Lupinacci A, Ferreira EL, Enomoto IJ, Costa VP. Influence of age, central corneal thickness, and quality score on dynamic contour tonometry. *Eye* 2008; 12. [Epub ahead of print].
189. Halkiadakis I, Patsea E, Chatzimichali K, Skouriotis S, Chalkidou S, Amariotakis G, Papakonstadinou D, Theodossiadis G, Amariotakis A, Georgopoulos G. Comparison of dynamic contour tonometry with Goldmann applanation tonometry in glaucoma practice. *Acta Ophthalmol* 2008; 20. [Epub ahead of print].

190. Hamilton KE, Pye DC, Kao L, Pham N, Tran AQ. The effect of corneal edema on dynamic contour and Goldmann tonometry. *Optom Vis Sci* 2008; 85: 451-456.
191. Milla E, Duch S, Buchacra O, Masuet C. Poor agreement between Goldmann and Pascal tonometry in eyes with extreme pachymetry. *Eye* 2009; 23: 536-542.
192. Ceruti P, Morbio R, Marraffa M, Marchini G. Comparison of Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry in healthy and glaucomatous eyes. *Eye* 2009; 23: 262-269.
193. Grieshaber MC, Schoetzau A, Zawinka C, Flammer J, Orgul S. Effect of central corneal thickness on dynamic contour tonometry and Goldmann applanation tonometry in primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 740-744.
194. Rüfer F, Westphal S, Erb C. Comparison of central and peripheral corneal thicknesses between normal subjects and patients with primary open angle glaucoma, normal tension glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd* 2007; 224: 636-640.
195. Jordan JF, Joergens S, Dinslage S, Dietlein TS, Krieglstein GK. Central and paracentral corneal pachymetry in patients with normal tension glaucoma and ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 177-182.
196. Amaral WO, Teixeira RM, Alencar LM, Cronemberger S, Calixto N. Central and peripheral corneal thickness: influence on the iop measurement by Tonopen. *Arq Bras Oftalmol* 2006; 69: 41-45.
197. Mohamed-Noor J, Bochmann F, Siddiqui MA, Atta HR, Leslie T, Maharajan P, Wong YM, Azuara-Blanco A. Correlation between corneal and scleral thickness in glaucoma. *J Glaucoma*. 2009; 18: 32-36.

198. Aghian E, Choe JE, Lin S, Stamper RL. Central corneal thickness of Caucasians, Chinese, Hispanics, Filipinos, African Americans and Japanese in a glaucoma clinic. *Ophthalmology* 2004;111: 2211-2219.
199. Singh RP, Goldberg I, Graham SL, Sharma A, Mohsin M. Central corneal thickness, tonometry and ocular dimensions in glaucoma and ocular hypertension. *J Glaucoma* 2001;10:206-210.
200. Kitsos G, Gartzios C, Asproudis I, Bagli E. Central corneal thickness in subjects with glaucoma and in normal individuals (with or without pseudoexfoliation syndrome). *Clin Ophthalmol* 2009;3:537-542.
201. Lackner B, Schmidinger G, Pieh S, Funovics MA, Skorpik C. Repeatability and reproducibility of central corneal thickness measurement with Pentacam, Orbscan, and ultrasound. *Optom Vis Sci* 2005;82: 892-899.
202. Brandt JD, Gordon MO, Beiser JA, Lin SC, Alexander MY, Kass MA; Ocular Hypertension Treatment Study Group. Changes in central corneal thickness over time: the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology* 2008; 115: 1550-1556.
203. Mimura T, Joyce NC. Replication competence and senescence in central and peripheral human corneal endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:1387-1396.
204. Hamrah P, Liu Y, Zhang Q, Dana MR. The corneal stroma is endowed with a significant number of resident dendritic cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:581-589.
205. Pleyer U, Bergmann L, Krause A, Hartmann C. Autoimmune diseases of the peripheral cornea. Immunopathology, clinical aspects and therapy. *Klin Monbl Augenheilkd* 1996; 208:73-81.

206. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M, Silverman RH, Coleman DJ. Epithelial thickness in the normal cornea: three-dimensional display with Artemis very high-frequency digital ultrasound. *J Refract Surg* 2008; 24:571-581.
207. Nagayasu A, Hirayanagi T, Tanaka Y, Tangkawattana P, Ueda H, Takehana K. Site-dependent differences in collagen lamellae in the corneal substantia propria of beagle dogs. *J Vet Med Sci* 2009; 71:1229-1231.
208. Lesk MR, Hafez AS, Descovich D. Relationship between central corneal thickness and changes of optic nerve head topography and blood flow after intraocular pressure reduction in open angle glaucoma and ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:1568-1572.
209. Insull E, Nicholas S, Ang GS, Poostchi A, Chan K, Wells A. Optic disc area and correlation with central corneal thickness, corneal hysteresis and ocular pulse amplitude in glaucoma patients and controls. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010; 38:839-844.
210. Wu R, Zheng YF, Wong T, Cheung CY, Loon SC, Chauhan BC, Aung T. Relationship of central corneal thickness with optic disc parameters: The Singapore Malay Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; [Epub ahead of print].
211. Kourkoutas D, Georgopoulos G, Maragos A, Apostolakis I, Tsekouras G, Karanasiou IS, Papaconstantinou D, Lliakis E, Moschos M. New nonlinear multivariable model shows the relationship between central corneal thickness and HRTII topographic parameters in glaucoma patients. *Clin Ophthalmol* 2009; 3:313-323.

ANEXO I: GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AUC	ÁREA BAJO LA CURVA
CNO	CABEZA DEL NERVIO ÓPTICO
GCC	GROSOR CORNEAL CENTRAL
GPAA	GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO
OPA	AMPLITUD DE PULSO OCULAR
OR	ODDS RATIO
PF	PLANO DE FOCO
PIO	PRESIÓN INTRAOCULAR
PU	PAQUIMETRÍA ULTRASÓNICA
TAG	TONOMETRÍA DE APLANACIÓN DE GOLDMANN
TCD	TONOMETRÍA DE CONTORNO DINÁMICO O DE PASCAL

ANEXO II: DATOS TÉCNICOS DE LOS INSTRUMENTOS Y PRODUCTOS

EMPLEADOS EN ESTE ESTUDIO

-TAG: tonómetro de Goldmann AT900. Haag-Streit AG.Gartenstadtstrasse 10; 3098 Koeniz; Switzerland.

-TCD: tonómetro de contorno dinámico de Pascal. SMT Swiss Microtechnology. Port; Switzerland.

-PU: Dicon P55, Paradigm Medical Industries Inc., Salt Lake City, UT, USA.

-Pentacám: OCULUS Optikgeräte GMBH.Münchholzhäuser Str. 29D-35582 Wetzlar. Germany.

-Colircusí-Fluotest: Principio Activo, fluoresceína sódica 2.5 mg/ml y oxibuprocaina hidrocloreto 4.0 mg/ml. Alcón-Cusí Laboratorios. El Masnou; Barcelona.

-Análisis estadístico: SPSS versión 15.0. IBM North America. 590 Madison Avenue. New York, NY 10022; United States.

ANEXO III: DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA

DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO SAN CARLOS, DEL PROTOCOLO

DE ACTUACIÓN DEL ESTUDIO



Hospital Clínico San Carlos

**Informe Dictamen Protocolo Favorable**

C.P. HCUSC-TFPAQ-08 - N.E. - - - C.I. P-08/332

16 de marzo de 2009

CEIC Area 7 - Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Area 7 - Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

1º. Que ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: "Estudio de la relación de las diferencias de la medida del grosor corneal central mediante paquimetría ultrasónica y pentacam® con las características morfométricas de la córnea de ojos de pacientes glaucomatosos, hipertensos oculares y normales"

Código Promotor: HCUSC-TFPAQ-08

Código Interno: P-08/332

Promotor/Investigador principal: Dr. Julián García Feijóo

2º. Considera que:

- Se respetan los principios éticos básicos y es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.

3º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Madrid, a 16 de marzo de 2009



Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Area 7 - Hospital Clínico San Carlos

ANEXO IV: PUBLICACIONES CIENTÍFICAS DERIVADAS DE ESTE

TRABAJO

1.-Sáenz-Francés F, García-Feijoo J, Jañez L, Borrego-Sanz L, Martínez-de-la-Casa JM, Fernández-Vidal A, Méndez-Hernández C, Santos-Bueso E, Reche-Frutos J, García-Sánchez J. Comparing corneal variables in healthy subjects and patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 3683-3688.

Glaucoma

Comparing Corneal Variables in Healthy Subjects and Patients with Primary Open-Angle Glaucoma

Federico Saenz-Frances,¹ Julian Garcia-Feijó,¹ Luis Jañez,² Lara Borrego-Sanz,¹ Jose M. Martinez de la Casa,¹ Ana Fernandez-Vidal,¹ Carmen Mendez-Hernández,¹ Enrique Santos-Bueso,¹ Juan Reche-Frutos,¹ and Julian Garcia-Sánchez¹

PURPOSE. This study was designed to identify possible differences between healthy subjects and patients with primary open-angle glaucoma (POAG) in keratometry, central corneal thickness, overall corneal thickness, mean thickness of a circular zone centered at the corneal apex of 1-mm radius (zone I), and mean thickness of several concentric rings also centered at the apex of 1-mm width (zones II to VI, respectively).

METHODS. These variables were recorded in 126 healthy subjects and 130 patients with POAG. Corneal thicknesses and the power of the flattest and steepest axes were compared between the two populations using a *t*-test and the position of the flattest axis using a Mann-Whitney *U* test. A binary logistic regression procedure was used to determine the diagnostic capacity of the corneal variables using the area under the receiver operator characteristic curve (AUC) to select the best regression equation.

RESULTS. Significant differences between subjects and patients were detected in mean corneal thickness and in mean thicknesses of zones I to VI. The logistic regression model included as predictors the mean corneal thickness and the mean thicknesses of zones IV and VI; for this model, the AUC was 0.711, sensitivity was 67.7%, and specificity was 65.5%.

CONCLUSIONS. Healthy subjects and glaucoma patients differ significantly in terms of mean overall corneal thickness and thicknesses of the corneal zones I to VI defined here. The variables mean corneal thickness and mean thicknesses of zones IV and VI are able to discriminate between subjects with or without glaucoma. (*Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:3683-3688) DOI:10.1167/iov.10-6660

PPrimary open-angle glaucoma (POAG) is defined as an optic neuropathy of multifactorial origin whose main characteristic feature is optic nerve disc damage caused by a loss of ganglion cells.¹ Elevated intraocular pressure (IOP) is the principal risk factor known for this disease to develop and prog-

ress.²⁻⁶ Today's criterion standard for determining IOP is Goldmann applanation tonometry. However, it is precisely the limitations of this tonometry system, such as the dependence of its measurements on central corneal thickness (CCT),^{2,5} that have determined, on one hand, the development of new tonometers that are less affected by corneal variables⁷⁻¹⁰ and, on the other, a growing interest in corneal structure. Effectively, characterization of CCT has revealed its role both as a confounding factor when measuring IOP and as a risk factor for the development and progression of glaucoma.¹¹⁻¹⁵

The most widespread method used to determine CCT is ultrasound pachymetry, in which the examiner places a probe on the approximate center of the cornea. The Pentacam (Oculus, Lynwood, WA), based on the Scheimpflug principle, captures images of the cornea and, with keratometry, calculates corneal thickness across the entire cornea by taking perpendicular measurements to the surface every 1 μ m. It also has the added benefit of automatically locating the corneal apex.¹⁶⁻²⁴

This study was designed to identify differences between healthy subjects and patients with POAG in terms of the power of the flattest and steepest axes of the cornea, their position, and the thickness of several defined corneal zones, all determined using the Pentacam.

MATERIALS AND METHODS

We performed a cross-sectional study in 126 healthy volunteers and 130 patients with primary open-angle glaucoma. The patients were recruited from the Glaucoma Unit of the Hospital Clínico San Carlos in Madrid, Spain, and control subjects among the patients' relatives and hospital staff. The study protocol was approved by our institution's review board and complied with the guidelines of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from each participant before inclusion in the study. All study participants were Caucasian. Eyes were considered to be glaucomatous if they had shown abnormal results in at least two consecutive visual field examinations (Octopus TOP-GIX; Interzeag, Geneva, Switzerland) and if there was evidence of glaucomatous damage, as determined by the appearance of the optic nerve head. Glaucoma patients were required to show gonioscopic evidence of an open angle. Subjects with nonprimary open-angle glaucoma (e.g., pseudoxfoliation, pigment dispersion, neovascularization) were excluded. Control subjects had to have an IOP <21 mm Hg, a normal visual field, and a nonglaucomatous-appearing optic disc.

General exclusion criteria were spherical equivalent greater than 5 diopters, or 3 or more diopters of astigmatism, a best-corrected visual acuity lower than 20/25, opacities in the cornea or lens impairing optic nerve head visualization, and alterations in optic nerve head morphology, such as oblique discs or peripapillary atrophy. We also excluded subjects who had undergone previous eye surgery and those whose visual field defects were of causes other than glaucoma (e.g., demyelinating disease, nonglaucomatous neuropathy, or a central nervous system disorder). If both eyes of a patient or a subject fulfilled all the

From the ¹Department of Ophthalmology, Hospital Clínico San Carlos, and the ²Instituto de Tecnología del Conocimiento, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain.

Supported in part by Instituto de Salud Carlos III Grant "Red temática de Investigación Cooperativa. Proyecto RD07/0062: Patología ocular del envejecimiento, calidad visual y calidad de vida."

Submitted for publication September 30, 2010; revised November 22 and December 13, 2010; accepted December 28, 2010.

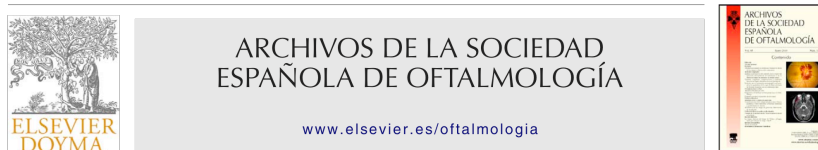
Disclosure: F. Saenz-Francés, None; J. García-Feijó, None; L. Jañez, None; L. Borrego-Sanz, None; J.M. Martínez de la Casa, None; A. Fernández-Vidal, None; C. Méndez-Hernández, None; E. Santos-Bueso, None; J. Reche-Frutos, None; J. García-Sánchez, None

Corresponding author: Federico Saenz-Francés, Department of Ophthalmology, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain 28040; federicosaezfrances@gmail.com.

2.-Sáenz-Francés F, García-Catalán R, Jerez-Fidalgo M, Fernández-Vidal A, Martínez-de-la-Casa JM, Méndez-Hernández C, Santos-Bueso E, Reche-Frutos J, García-Sánchez J, García-Feijoo J. Comparison of Goldmann applanation and dynamic contour tonometry measurements: effects of corneal morphometry. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2011; 86: 287-291.

Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 12/12/2011. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

ARCH SOC ESP OFTALMOL. 2011;86(9):287-291



Artículo original

Concordancia entre la tonometría de aplanación de Goldmann y la tonometría de contorno dinámico: efectos de la morfometría corneal

F. Sáenz-Francés*, R. García-Catalán, M. Jerez-Fidalgo, A. Fernández-Vidal, J.M. Martínez-de-la-Casa, C. Méndez-Hernández, E. Santos-Bueso, J. Reche-Frutos, J. García-Sánchez y J. García-Feijoo

Hospital Clínico Universitario San Carlos, Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo, Universidad Complutense, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de agosto de 2010

Aceptado el 15 de abril de 2011

On-line el 19 de julio de 2011

Palabras clave:

Glaucoma

Tonometría de contorno dinámico

Tonometría de aplanación de Goldmann

RESUMEN

Objetivos: Determinar la concordancia entre la presión intraocular (PIO) medida mediante tonometría de aplanación de Goldmann (TAG) y tonometría de contorno dinámico (TCD).

Métodos: La PIO se midió mediante TAG y TCD en 63 ojos de 63 voluntarios sanos. La concordancia se determinó mediante coeficiente de correlación intraclass (CCI). Se empleó el método de Passing-Bablok para establecer la presencia de sesgos proporcionales y/o sistemáticos. El análisis de regresión multivariable se empleó para determinar si las diferencias estaban condicionadas por la potencia de los ejes mayor y menor de la córnea, por su orientación, por el grosor corneal central (GCC) y por la edad.

Resultados: El CCI fue 0,57 (intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,29-0,74). La diferencia media entre los dos instrumentos fue 1,68 mmHg (TCD menos TAG) (IC 95%: 0,92-2,44). El análisis de Passing-Bablok (X=DCT, Y=GAT) reveló la presencia de un sesgo sistemático (A=-14,35, IC 95%: -24,51-[-9,14]) y otro proporcional (B=1,74, IC 95%: 1,43-2,26). El análisis de regresión multivariable mostró una total independencia del TCD de las características corneales mientras que la TAG estaba afectada por el GCC (B=0,042 CI 95%: 0,002-0,082).

Conclusiones: La TCD se mostró independiente de las características morfométricas de la córnea mientras que la TAG se afectó por el GCC.

© 2010 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: federicoaenzfrancesb@gmail.com (F. Sáenz-Francés).

0365-6691/\$ - see front matter © 2010 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.oftal.2011.04.012

3.-Saenz-Francis F, Gonzalez-Pastor E, Borrego-Sanz L, Jerez-Fidalgo M, Martinez-de-la-Casa J, Mendez-Hernandez C, Santos-Bueso E, Fernandez-Vidal A, Garcia-Sanchez J, Garcia-Feijoo J. Comparing central corneal thickness measured using ultrasound pachymetry and the Pentacam in healthy subjects and patients with primary open-angle glaucoma. *J Fr Ophtalmol* 2012. [Epub ahead of print].

Modele +
JFO 502 1–5

ARTICLE IN PRESS

Journal français d'ophtalmologie (2011) xxx, xxx–xxx



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Comparaison de l'épaisseur cornéenne centrale mesurée par pachymétrie ultrasonore et par Pentacam chez les patients sains et les patients avec glaucome primaire à angle ouvert

Comparing central corneal thickness measured using ultrasound pachymetry and the Pentacam in healthy subjects and patients with primary open-angle glaucoma

F. Saenz-Francis^a, E. Gonzalez-Pastor^{a,*},
L. Borrego-Sanz^a, M. Jerez-Fidalgo^b,
J. Martinez-de-la-Casa^a, C. Mendez-Hernandez^a,
E. Santos-Bueso^a, A. Fernandez-Vidal^a,
J. Garcia-Sanchez^a, J. Garcia-Feijoo^a

^a Département d'ophtalmologie, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Espagne

^b Département d'Ophtalmologie Hospital Perpetuo Socorro, Badajoz, Espagne

Reçu le 6 avril 2011 ; accepté le 19 juillet 2011

MOTS CLÉS

Épaisseur cornéenne ;
Glaucome ;
Pentacam ;
Pachymétrie
ultrasonique

Résumé

Objectif. – Déterminer la capacité de l'épaisseur de la cornée centrale mesurée par pachymétrie ultrasonore ou par Pentacam (l'épaisseur dans l'axe pupillaire et l'épaisseur minimum cornéenne) pour différencier les témoins sains et les patients avec glaucome primaire à angle ouvert.

Patients et méthodes. – Les mesures ont été déterminées dans les yeux gauches de 123 témoins et de 128 patients glaucomateux. Les différences entre les ensembles de données pour chaque variable ont été identifiées en utilisant un test *t* pour deux échantillons indépendants. Trois modèles de régression logistique binaire univariée (pour discriminer glaucome et témoins sains) ont été construits, où les variables prédictives ont été les déterminations d'épaisseur cornéenne.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : elisagonzalezpastor@gmail.com (E. Gonzalez-Pastor).

4.-Sáenz-Francés F, Jañez L, Borrego-Sanz L, Martínez-de-la-Casa JM, Jerez-Fidalgo M, García-Sánchez J, García-Feijoo J. Effect of corneal morphometry on dynamic contour and Goldmann applanation tonometry. *J Glaucoma* 2012. In press.

Journal of Glaucoma
EFFECT OF CORNEAL MORPHOMETRY ON DYNAMIC CONTOUR AND
GOLDMANN APPLANATION TONOMETRY
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	JOG-D-11-00118R2
Full Title:	EFFECT OF CORNEAL MORPHOMETRY ON DYNAMIC CONTOUR AND GOLDMANN APPLANATION TONOMETRY
Article Type:	Original Study
Keywords:	CORNEAL MORPHOMETRY, DYNAMIC CONTOUR TONOMETRY, GOLDMANN APPLANATION TONOMETRY
Corresponding Author:	Federico Saenz-Frances, M.D Hospital Clínico Universitario San Carlos Madrid, Madrid SPAIN
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Hospital Clínico Universitario San Carlos
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Federico Saenz-Frances, M.D
First Author Secondary Information:	
All Authors:	Federico Saenz-Frances, M.D Luis Jañez, M.D, Ph.D Lara Borrego-Sanz, M.D Jose Maria Martinez-de-la-Casa, M.D, Ph.D Maria Jerez-Fidalgo, M.D Julian Garcia-Sanchez, M.D, Ph.D Julian Garcia-Feijoo, M.D, Ph.D
All Authors Secondary Information:	
Abstract:	<p>Objectives: to determine the effects on dynamic contour tonometry (DCT) and Goldmann applanation tonometry (GAT) of the power of the flattest and steepest corneal meridians, their orientation, central corneal thickness, mean overall corneal thickness and the mean thickness of a circular zone centered at the corneal apex of 1 mm radius (zone I), and the mean thickness of several concentric rings also centered at the apex of width 1 mm (zones II to VI respectively).</p> <p>Methods: 136 consecutive healthy volunteers were examined. Two multivariate linear regression models were constructed, one for each tonometry system. In both models, the predictive variables were: keratometric power of the flattest and steepest axes, flattest axis (as one of the categories 0°-30°, 30°-60°, 60°-90°, 90°-120°, 120°-150° and 150°-180°), central corneal thickness (CCT), mean overall corneal thickness (determined using the Pentacam), and mean thicknesses of corneal zones I, II, III, IV, V, and VI (determined using the Pentacam).</p> <p>Results: The multivariate regression analysis (adjusted R² =0.11; p=0.04) revealed that GAT was influenced by CCT (B=0.042; 95% CI: 0.002-0.085) and the mean thicknesses of zones I (B=0.996; 95% CI: 0.105-1.729), II (B=-1.688; IC 95%: -3.171- -0.204) and III (B=0.718; 95% CI: 0.028-1.407); DCT, was solely affected by the mean thickness of zone II (B=-0.372; 95% CI: -0.728--0.016) (adjusted R²=0.13; p=0.02).</p> <p>Conclusions: while DCT is only affected by the mean thickness of zone II, GAT is influenced by CTT and the mean thickness of zones I, II, III.</p>